

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046667

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.08

(21) Номер заявки
202193161

(22) Дата подачи заявки
2020.07.03

(51) Int. Cl. C07D 471/00 (2006.01)
C07D 487/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/02 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРРОЛО[2,3-б]ПИРАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА НРК1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2019/094749; PCT/
CN2019/123268; PCT/CN2020/089498

(32) 2019.07.04; 2019.12.05; 2020.05.09

(33) CN

(43) 2022.04.11

(86) PCT/CN2020/100037

(87) WO 2021/000925 2021.01.07

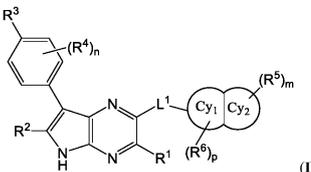
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЕЙДЖИН, ЛТД. (KY)

(72) Изобретатель:
Ли Цзин, Ван Чживэй, Сюй Саньцзя
(CN)

(74) Представитель:
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(56) WO-A1-2019167000
WO-A2-2006015124
CN-A-106336413
CN-A-101098872
CN-A-106432246
WO-A1-2016164641
US-B2-10239873

(57) В изобретении раскрыто соединение формулы (I), или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, и содержащие его фармацевтические композиции. Также раскрыт способ лечения расстройств или заболеваний, связанных с НРК1 (киназа 1 гемопозитического предшественника), с использованием описанного в изобретении соединения.



B1

046667

046667

B1

Область техники

В данном документе раскрыты соединения, а также их композиции и способы применения. Соединения, раскрытые в данном документе модулируют, например, ингибируют активность НРК1 (киназы 1 гемопоэтического предшественника) и подходят при лечении различных заболеваний, включая рак.

Предшествующий уровень техники

НРК1 регулирует разнообразные функции различных иммунных клеток и ее киназная активность индуцируется при активации Т-клеточных рецепторов (TCR) [Liou J., et al., Immunity, 2000. 12 (4): pp. 399-408], В-клеточных рецепторов (BCR) [Liou J., et al., Immunity, 2000. 12 (4): pp. 399-408], рецептора трансформирующего фактора роста (TGF-PR) [Wang, W., et al., J Biol Chem, 1997. 272 (36): pp. 22771-5; Zhou, G., et al., J Biol Chem, 1999. 274 (19): pp. 13133-8], или Gs-сопряженных рецепторов PGE2 (EP2 и EP4) [Ikegami, R., et al., J Immunol, 2001. 166 (7): pp. 4689-96]. Повышенная экспрессия НРК1 подавляет активацию AP-1-зависимой (AP-1- активирующий белок 1) геной транскрипции, TCR-индуцированной (TCR - Т-клеточный рецептор) в киназозависимой манере, подтверждая, что НРК1 необходима для ингибирования пути Erk MAPK [Liou J., et al., Immunity, 2000. 12 (4): pp. 399-408], и полагают, что эта блокада представляет собой ингибиторный механизм, который отрицательно регулирует TCR-индуцированную транскрипцию гена IL-2 [S. Sawasdikosol., et al., Immunol Res, 2012. 54: pp. 262-265].

In vitro НРК1-/- Т-клетки имеют более низкий пороговый уровень активации TCR, сильно пролиферируют, продуцируют повышенные количества цитокинов Th1 (Т-хелперы 1), у НРК1-/- мышей наблюдаются более серьезные аутоиммунные симптомы [S. Sawasdikosol., et al., Immunol Res, 2012. 54: pp. 262-265]. У человека НРК1 отрицательно регулируется в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с псориатическим артритом или Т-клетках пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) [Batiwalla F.M., et al., Mol Med, 2005. 11 (1-12): pp. 21-9], что свидетельствует о том, что ослабление активности НРК1 может играть роль при развитии аутоиммунного процесса у пациентов. Более того, НРК1 также может контролировать противоопухолевый иммунитет за счет Т-клеточнозависимых механизмов. В модели PGE2-продуцирующей (PGE2 -простагландин E2) карциномы легкого Льюиса, опухоли развивались более медленно у НРК1-нокаутированных мышей по сравнению с мышами дикого типа [US patent application No. 2007/0087988]. Т-клетки, лишённые НРК1, были более эффективны при контроле роста опухоли и метастаз, чем Т-клетки дикого типа [Alzabin, S., et al., Cancer Immunol Immunother, 2010. 59 (3): pp. 419-29]. Аналогично ДДКМ (дендритные клетки костного мозга, BMDC) от НРК1-нокаутированных мышей были более эффективны при формировании Т-клеточного ответа с целью эрадикации карциномы легкого Льюиса по сравнению с ДДКМ дикого типа [Alzabin, S., et al., J Immunol, 2009. 182 (10): pp. 6187-94]. В целом НРК1 может представлять собой хорошую мишень для повышения противоопухолевого иммунитета.

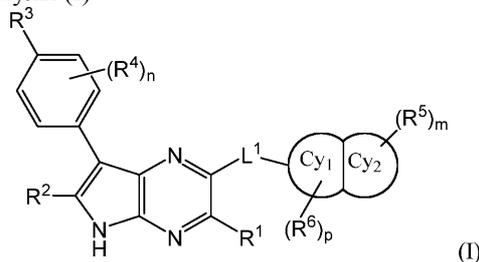
В качестве модуляторов НРК1 WO 2016205942 раскрывает бензоимидазолы, WO 2018049152 A1 раскрывает пиразолопиримидины, WO 2018049191 A1 раскрывает пиразолопиридоны, и WO 2008124849, WO 2018049200 A1 и WO 2018049214 A1 раскрывает пиразолопиридины.

Однако существует необходимость в обеспечении новых НРК1 киназных ингибиторов, подходящих при лечении рака.

Краткое описание изобретения

Первым объектом изобретения в данном документе являются производные пирроло[2,3-*b*]пиразина формулы (I), и способы их применения. Первое воплощение содержит следующие аспекты:

Аспект 1: соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

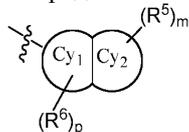
где R^1 и R^2 каждый независимо представляет собой водород, галоген и $-C_{1-8}$ алкил;

R^3 представляет собой $-CONR^{3a}R^{3b}$; R^{3a} и R^{3b} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; указанный $-C_{1-8}$ алкил замещен по меньшей мере одним заместителем R^{3c} , независимо выбранным из $-CN$, $-OR^{3f}$ и 3-7-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота или кислорода; R^{3f} представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-12-членное кольцо, где указанное кольцо содержит 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода в качестве члена(ов) кольца, указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R^{3c} ; R^{3c} каждый независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, оксо, $-OR^{3f}$ или $-NR^{3f}R^{3g}$, указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном, где R^{3f} и R^{3g} каждый независимо представляет собой водо-

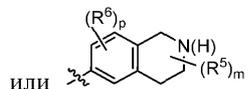
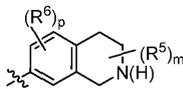
род или $-C_{1-8}$ алкил;

p представляет собой 0, 1 или 2; R^4 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-CN$, $-OR^{3a}$ или $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$, указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{3d} , R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; R^{3d} каждый независимо представляет собой галоген или $-C_{1-8}$ алкил;

L^1 представляет собой одинарную связь или $-C_{1-8}$ алкилен;



представляет собой



или p представляет собой

0, 1, 2 или 3; m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

R^6 в каждом случае независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, $-OR^{6a}$ или $-NR^{6a}R^{6b}$, указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{6d} ; R^{6a} и R^{6b} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; R^{6d} каждый независимо представляет собой водород, галоген или $-C_{1-8}$ алкил;

R^5 в каждом случае независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкил-циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, $-CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ или $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-8}$ алкил-циклоалкила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5d} ;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{1-8}$ алкил- $-C_{1-8}$ алкокси, циклоалкил, $-C_{1-8}$ алкил-гетероцикл, $-C_{1-8}$ алкил-арил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{1-8}$ алкил- $-C_{1-8}$ алкокси, циклоалкила, $-C_{1-8}$ алкил-гетероцикла, $-C_{1-8}$ алкил-арила, гетероцикла, арила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5e} ;

R^{5a} и R^{5b} , вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, формируют 3-12-членное кольцо, указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R^{5e} ;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR^{5f}$, $-SO_2R^{5f}$, $-SO_2NR^{5f}R^{5g}$, $-POR^{5f}R^{5g}$, $-COR^{5f}$, $-CO_2R^{5f}$, $-CONR^{5f}R^{5g}$, $-C(=NR^{5h})NR^{5f}R^{5g}$, $-NR^{5f}R^{5g}$, $-NR^{5f}COR^{5g}$, $-NR^{5h}CONR^{5f}R^{5g}$, $-NR^{5f}CO_2R^{5h}$, $-NR^{5h}SONR^{5f}R^{5g}$, $-NR^{5h}SO_2NR^{5f}R^{5g}$ или $-NR^{5f}SO_2R^{5g}$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, $-C_{1-8}$ алкила, $-OR^{5i}$, $-NR^{5i}R^{5j}$, циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила;

R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , R^{5i} и R^{5j} каждый независимо представляет собой водород, оксо, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкокси, гидроксид, $-C_{1-8}$ алкокси- $-C_{1-8}$ алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил; где

указанный циклоалкил представляет собой углеводородную группу, выбранную из насыщенных циклических углеводородных групп, содержащих моноциклические и полициклические группы, и содержащую от 3 до 12 атомов углерода; указанный арил представляет собой фенил или нафтил; указанный гетероарил представляет собой группу, выбранную из: 5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, где оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод;

7-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, где оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и 11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, где оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и указанный гетероцикл, в дополнение к гетероциклу в определении R^{3e} , представляет собой неароматическую гетероциклическую группу, содержащую один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO_2 в качестве членов кольца, где оставшиеся члены кольца представляют собой углерод.

Аспект 2: соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^3 представляет собой $-CONR^{3a}R^{3b}$, R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют моноциклическое 3-8-членное кольцо или бициклическое 7-12-членное спирокольцо, где указанное кольцо содержит 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода в качестве члена(ов) кольца.

Аспект 3: соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^4 независимо представляет собой галоген, метил, $-CN$, $-OR^{3a}$ или $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$.

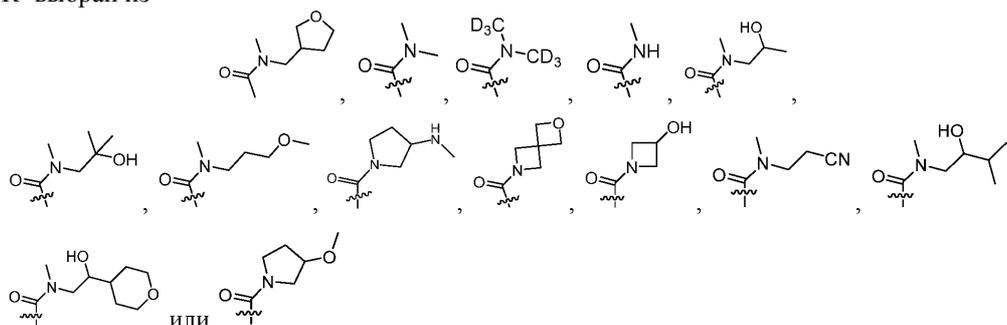
Аспект 4: соединение по аспекту 3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} в определении R^4 каждый независимо представляет собой водород или метил.

Аспект 5: соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^1 и R^2 каждый представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил.

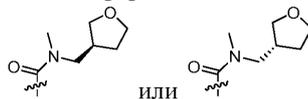
Аспект 6: соединение по аспекту 5, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^1 и R^2 каждый представляет собой водород или метил.

Аспект 7: соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где указанный $-C_{1-8}$ алкил в R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

Аспект 8: соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^3 выбран из

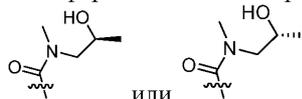


Аспект 9: соединение по аспекту 8, или его фармацевтически приемлемая соль, или



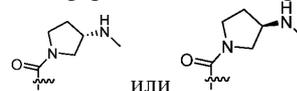
его стереоизомер, где R^3 выбран из

Аспект 10: соединение по аспекту 8, или его фармацевтически приемлемая соль,



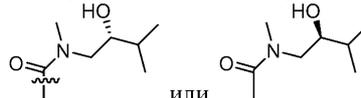
или его стереоизомер, где R^3 выбран из

Аспект 11: соединение по аспекту 8, или его фармацевтически приемлемая соль,



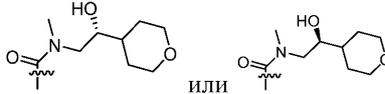
или его стереоизомер, где R^3 выбран из

Аспект 12: соединение по аспекту 8, или его фармацевтически приемлемая соль,



или его стереоизомер, где R^3 выбран из

Аспект 13: соединение по аспекту 8, или его фармацевтически приемлемая соль,



или его стереоизомер, где R^3 выбран из

Аспект 14: соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где указанный 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота или кислорода, в R^{3c} выбран из пиперазина, пиперидина, тетрагидрофурана, тетрагидропиранила или пирролидина.

Аспект 15: соединение по аспекту 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где n представляет собой 0 или 1; R^4 выбран из $-C_{1-8}$ алкила, галогена, CN, $-OR^{3a}$ или $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$; указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{3d} ; R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; R^{3d} каждый независимо представляет собой галоген или $-C_{1-8}$ алкил.

Аспект 16: соединение по аспекту 15, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^4 выбран из метила, галогена, CN, $-OR^{3a}$ или $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$.

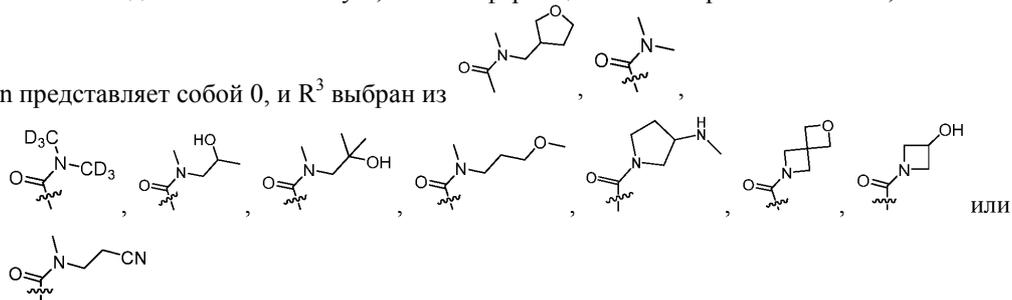
Аспект 17: соединение по аспекту 15, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} каждый независимо представляет собой водород или метил.

Аспект 18: соединение по любому из аспектов 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где n представляет собой 2, и R^4 представляет собой галоген.

Аспект 19: соединение по аспекту 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где n представляет собой 1 или 2, и R^4 выбран из метила, F, OH, CN или $-CHF_2$.

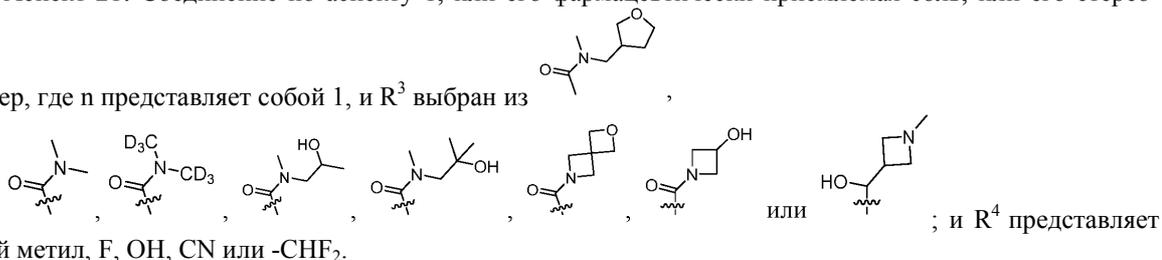
Аспект 20: соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизо-

мер, где n представляет собой 0, и R^3 выбран из



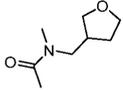
Аспект 21: Соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стерео-

изомер, где n представляет собой 1, и R^3 выбран из



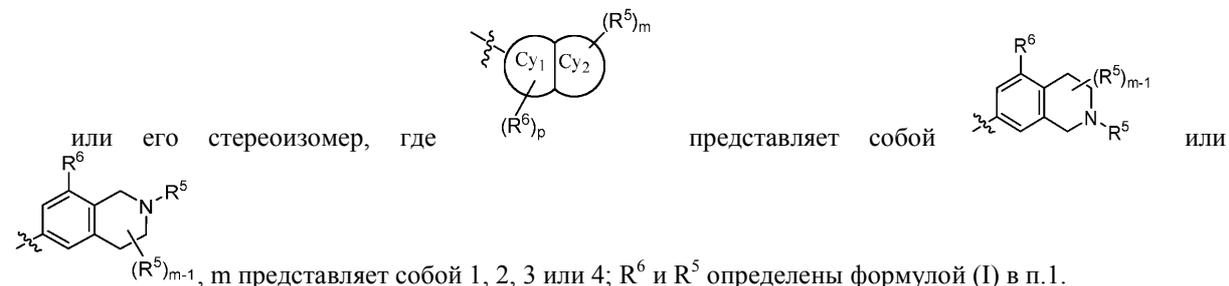
с собой метил, F, OH, CN или $-\text{CHF}_2$.

Аспект 22: Соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль,

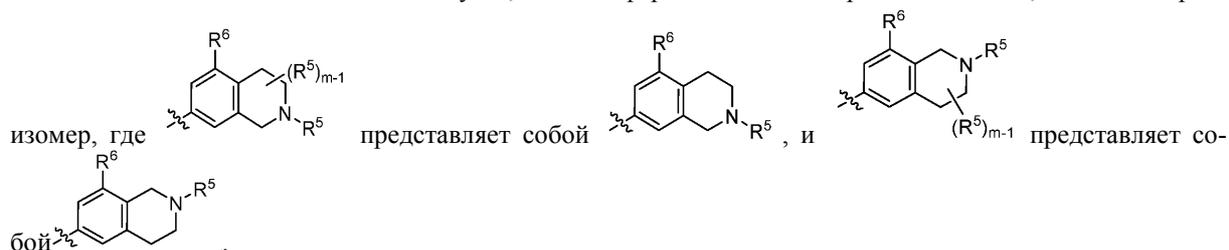
или его стереоизомер, где n представляет собой 2, и R^3 представляет собой , и R^4 представляет собой F.

Аспект 23: соединение по любому из аспектов 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где L^1 представляет собой одинарную связь.

Аспект 24: соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль,



Аспект 25: соединение по аспекту 24, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стерео-



Аспект 26: соединение по аспекту 24, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 и R^6 представляют собой $-\text{C}_{1-8}$ алкил.

Аспект 27: соединение по аспекту 26, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 и R^6 независимо представляют собой метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-метил-1-пропил, 1-метилпропил или трет-бутил.

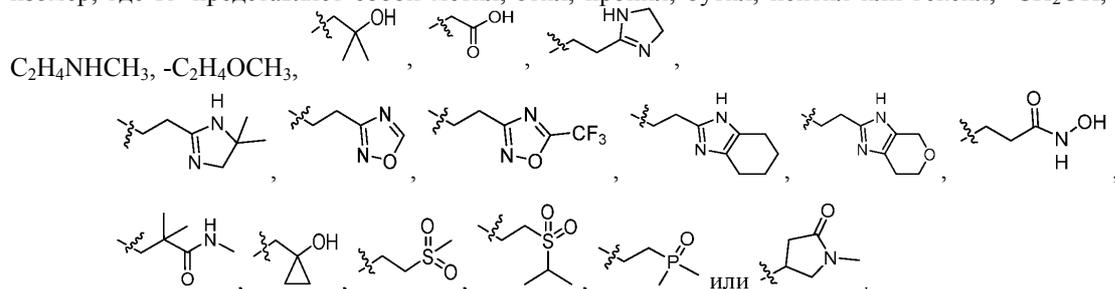
Аспект 28: соединение по аспекту 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^6 выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

Аспект 29: соединение по аспекту 24 или 25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из $-\text{C}_{1-8}$ алкила, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-циклоалкила, гетероциклила или гетероарила, указанный $-\text{C}_{1-8}$ алкил, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-циклоалкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5d} , R^{5d} выбран из $-\text{C}_{1-8}$ алкила, $-\text{OR}^{5f}$, $-\text{NR}^{5f}\text{R}^{5g}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5f}$, гетероарила, гетероциклила, $-\text{SO}_2\text{R}^{5f}$, $-\text{POR}^{5f}\text{R}^{5g}$, $-\text{CONR}^{5f}\text{R}^{5g}$, оксо или $-\text{CF}_3$; R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляет собой водород, $-\text{C}_{1-8}$ алкил, $-\text{C}_{1-8}$ алкокси или гидроксильный.

Аспект 30: соединение по аспекту 29, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стерео-

изомер, где R^5 выбран из метила, этила, 1-пропила, 2-пропила, 1-бутила, 2-метил-1-пропила, 1-метилпропила или трет-бутила.

Аспект 31: соединение по аспекту 29, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 представляет собой метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, $-CH_2OH$, $-C_2H_4OH$,

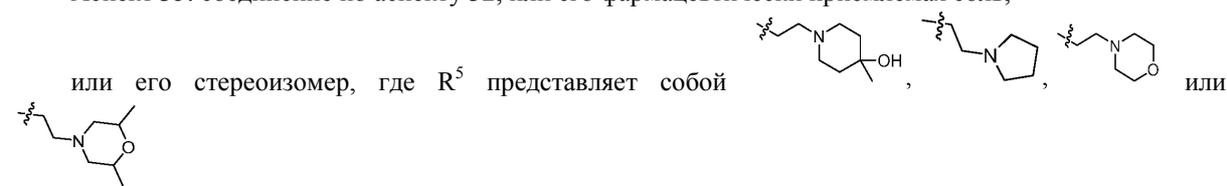


Аспект 32: соединение по аспекту 24 или 25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 представляет собой $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$; R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членное кольцо, где указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R^{5c} ; R^{5c} каждый независимо выбран из C_{1-8} алкила или OR^{5f} ; R^{5f} каждый независимо выбран из водорода или $-C_{1-8}$ алкила.

Аспект 33: соединение по аспекту 32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5c} каждый независимо выбран из метила, этила или OR^{5f} .

Аспект 34: соединение по аспекту 32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5f} каждый независимо выбран из водорода, метила или этила.

Аспект 35: соединение по аспекту 32, или его фармацевтически приемлемая соль,



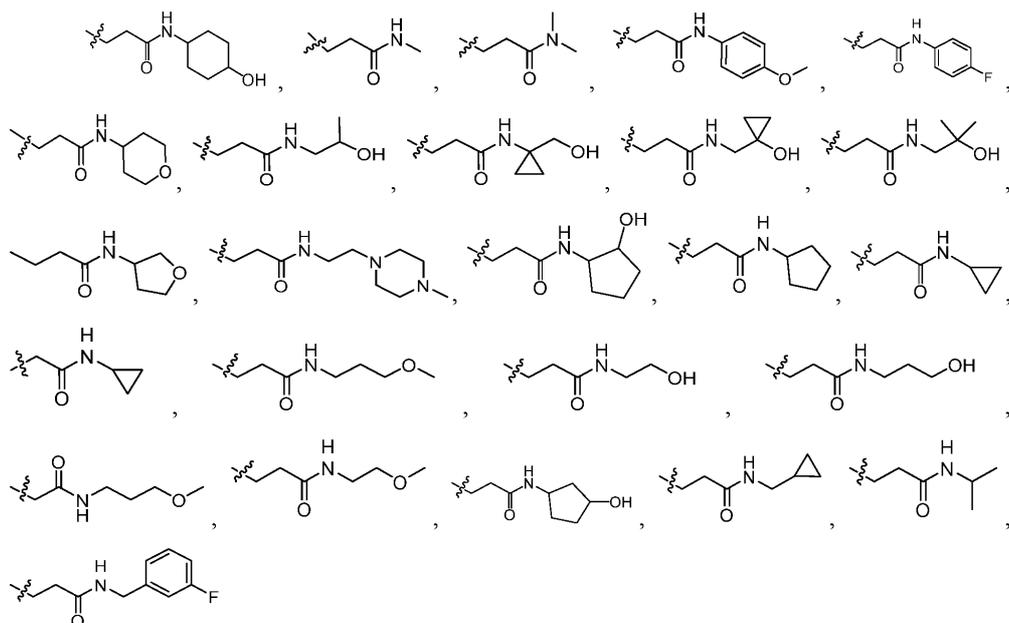
Аспект 36: соединение по аспекту 24 или 25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из $-CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, где R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил-, циклоалкил, гетероцикл, $-C_{1-8}$ алкил-гетероцикл, $-C_{1-8}$ -алкил-арил, -арил или гетероарил, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкила-, циклоалкила, гетероцикла, $-C_{1-8}$ алкил-гетероцикла, $-C_{1-8}$ алкил-арила, -арила, или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5c} ; R^{5c} независимо представляет собой водород, OR^{5f} , $-C_{1-8}$ алкил, гетероцикл, $-C_{1-8}$ алкил-арил или C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил-; R^{5f} каждый независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила и циклоалкила.

Аспект 37: соединение по аспекту 36, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5f} каждый независимо выбран из водорода, метила, этила и циклоалкила.

Аспект 38: соединение по аспекту 36, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из $-CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, где R^{5a} представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; R^{5b} выбран из $-C_{1-8}$ алкила, циклоалкила, $-C_{1-8}$ алкил-гетероцикла, $-C_{1-8}$ алкил-арила, гетероцикла, арила, указанный $-C_{1-8}$ алкил, циклоалкил, $-C_{1-8}$ алкил-гетероцикл, $-C_{1-8}$ алкил-арил, гетероцикл, арил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5c} ; R^{5c} выбран из галогена, $-CH_2OH$ или OR^{5f} , R^{5f} выбран из водорода, циклоалкила или $-C_{1-8}$ алкила.

Аспект 39: соединение по аспекту 38, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5a} представляет собой водород, метил или этил.

Аспект 40: соединение по аспекту 38 или 39, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из

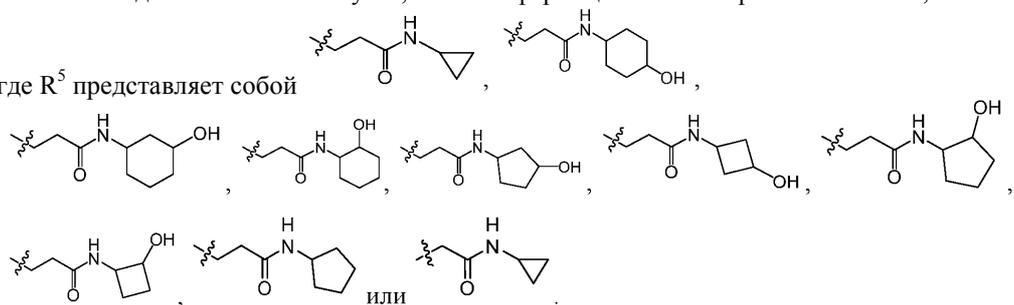


Аспект 41: соединение по аспекту 36, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 представляет собой $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, R^{5a} представляет собой водород или метил; и R^{5b} представляет собой циклоалкил; указанный циклоалкил необязательно замещен OH , $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$.

Аспект 42: соединение по аспекту 41, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5b} выбран из циклопропильной, циклобутильной, циклопентильной, циклогексенильной, циклогексаденильной, циклогептильной, циклооктильной, циклононильной, циклодецильной, циклоундецильной и циклодodeцильной групп.

Аспект 43: соединение по аспекту 41, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стерео-

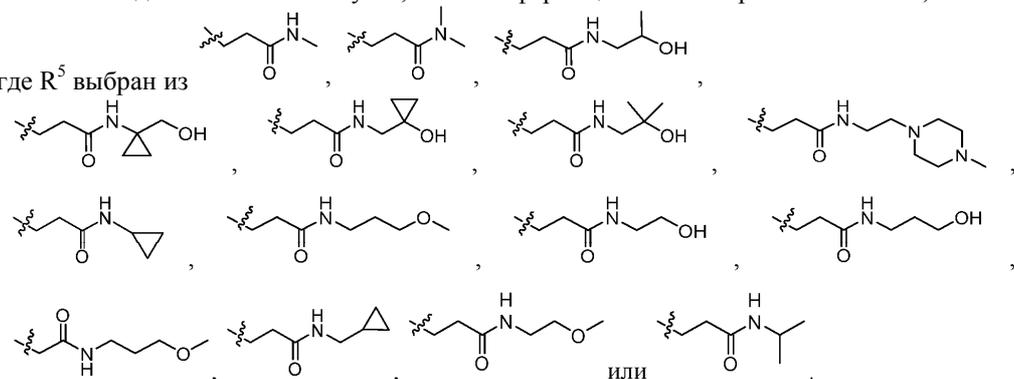
изомер, где R^5 представляет собой



Аспект 44: соединение по аспекту 36, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 представляет собой $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, R^{5a} представляет собой водород или метил, и R^{5b} выбран из $-\text{C}_{1-8}$ алкила, циклоалкила или $-\text{C}_{1-8}$ алкил-гетероцикла, указанный $-\text{C}_{1-8}$ алкил, циклоалкил или $-\text{C}_{1-8}$ алкил-гетероцикл необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5c} , R^{5c} выбран из циклоалкила, $-\text{C}_{1-8}$ алкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$ или OR^{5f} , R^{5f} выбран из водорода или $-\text{C}_{1-8}$ алкила.

Аспект 45: соединение по аспекту 44, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стерео-

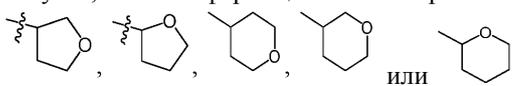
изомер, где R^5 выбран из



Аспект 46: соединение по аспекту 36, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 представляет собой $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, R^{5a} представляет

собой водород или метил; и R^{5b} представляет собой гетероциклил или арил, указанный гетероциклил или арил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5c} , выбранным из галогена, $-C_{1-8}$ алкила или $-OR^{5f}$; R^{5f} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил.

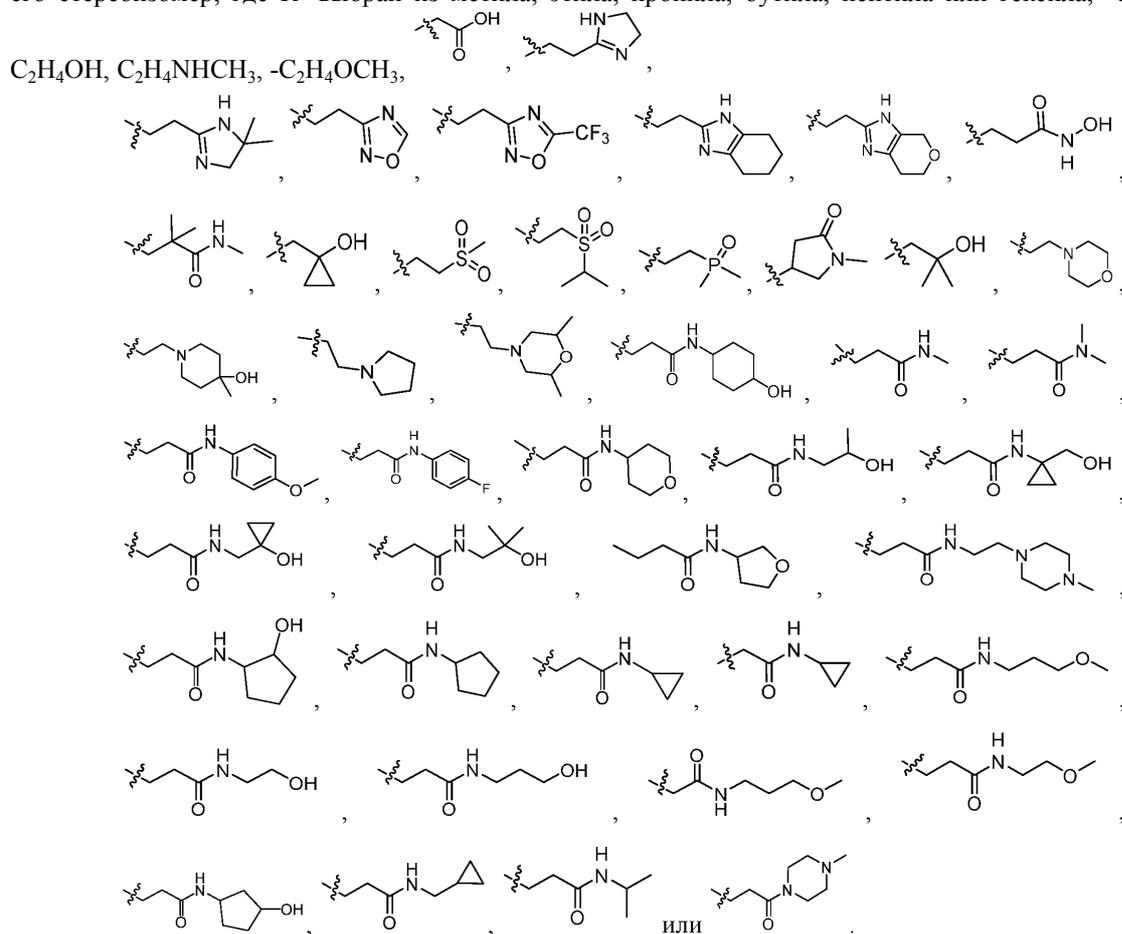
Аспект 47: соединение по аспекту 46, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стерео-

изомер, где R^{5b} представляет собой  или

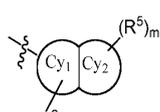
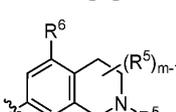
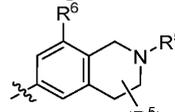
Аспект 48: соединение по аспекту 46, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стерео-изомер, где R^{5b} представляет собой фенил.

Аспект 49: соединение по аспекту 24 или 25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из $-CONR^{5a}R^{5b}$, $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, где R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членное кольцо, где указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R^{5c} ; R^{5c} каждый независимо представляет собой галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-OR^{5f}$, R^{5f} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил.

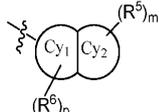
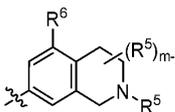
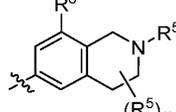
Аспект 50: соединение по любому из аспектов 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из метила, этила, пропила, бутила, пентила или гексила, $-CH_2OH$,



Аспект 51: соединение по любому из аспектов 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или

его стереоизомер, где  представляет собой  или , m представляет собой 2, 3 или 4, R^5 каждый независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкил-циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $-CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ или $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-8}$ алкил-циклоалкила, гетероциклила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5d} , R^6 , R^{5a} , R^{5b} и R^{5d} определены формулой (I).

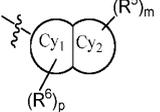
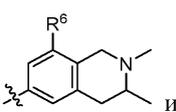
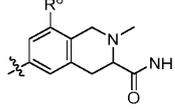
Аспект 52: соединение по аспекту 51, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стерео-

изомер, где  представляет собой  или , m представляет собой 2, R⁵ каждый независимо представляет собой -C₁₋₈алкил или -CONR^{5a}R^{5b}, R^{5b} и R^{5d} представляют собой водород или -C₁₋₈алкил; R⁶ выбран из -C₁₋₈алкила, -OR^{6a} или -NR^{6a}R^{6b}, указанный -C₁₋₈алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{6d}, R^{6a} и R^{6b} каждый представляют собой водород или -C₁₋₈алкил; R^{6d} каждый независимо представляет собой водород, галоген или -C₁₋₈алкил.

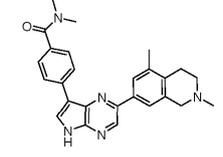
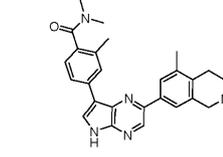
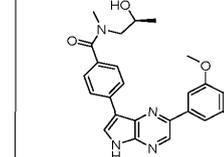
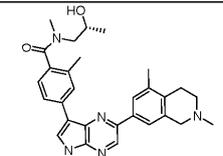
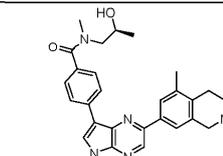
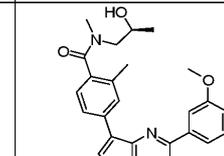
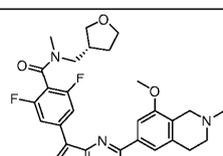
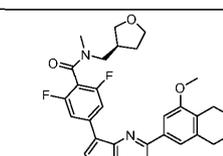
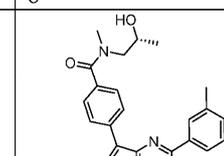
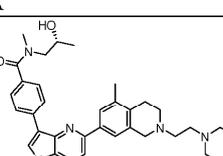
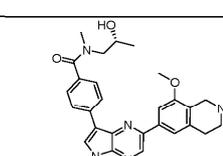
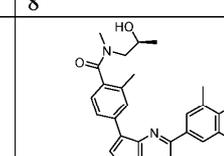
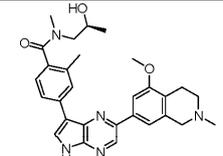
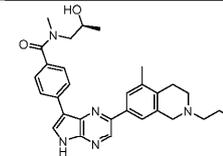
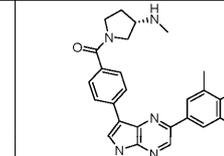
Аспект 53: соединение по аспекту 52, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5b} и R^{5d} представляют собой водород, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

Аспект 54: соединение по аспекту 52, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R⁶ выбран из -CH₃, -OCH₃, -NHCH₃, -CHF₂ или -C(CH₃)₂OH.

Аспект 55: соединение по любому из аспектов 52-54, или его фармацевтически приемлемая соль,

или его стереоизомер, где  представляет собой  или  ; R⁶ выбран из -CH₃, -OCH₃, -NHCH₃, -CHF₂ или -C(CH₃)₂OH.

Вторым объектом изобретения в данном документе является соединение, выбранное из:

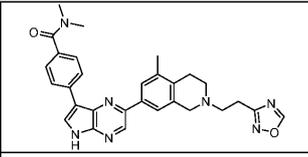
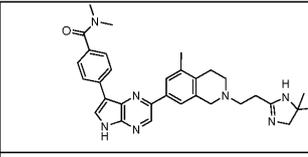
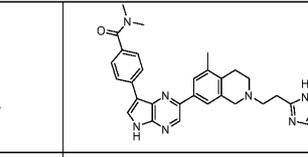
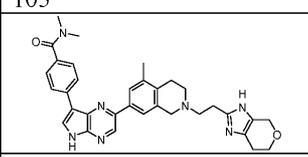
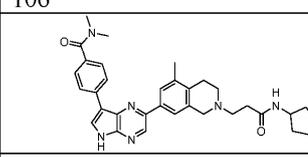
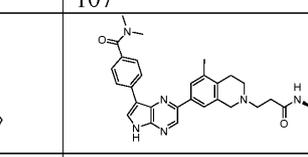
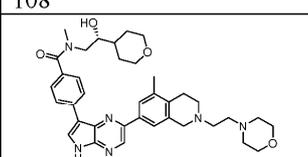
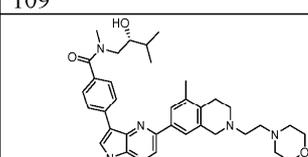
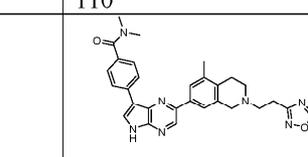
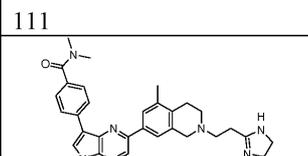
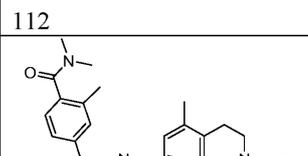
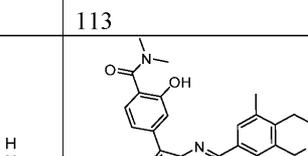
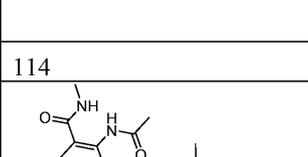
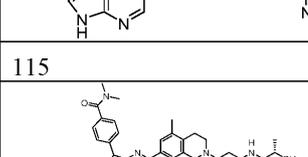
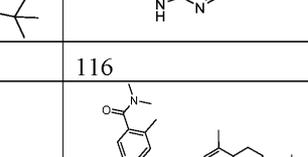
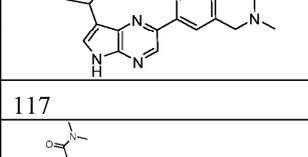
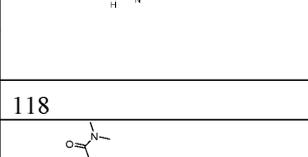
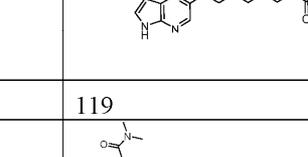
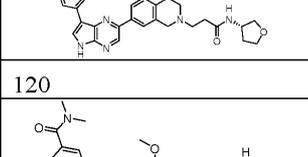
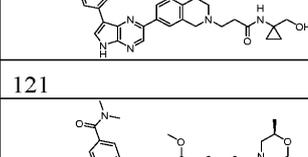
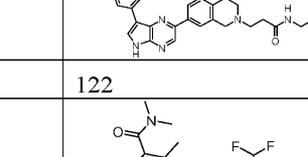
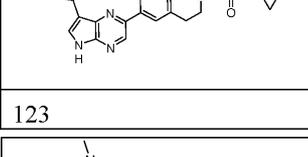
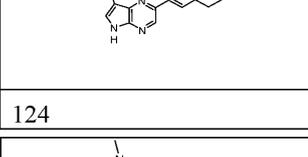
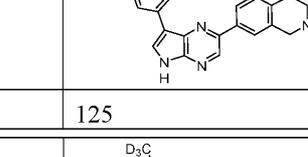
		
1	2	3
		
4	5	6
		
7A	7B	8
		
9	10	11
		
12	13	14

15	16	17
18	19	20
21	22	23
24	25	26
27	28	29
30	31	32
33	34	35
36	37	38

39	40	41
42	43	44
45	46	47
48	49	50
51	52	53
54	55	56
57	58	59
60	61	62

63	64	65
66	67	68
69	70	71
72	73	74
75	76	77
78	79	80
81	82	83

84	85	86
87	88	89
90	91	92
93	94	95
96	97	98
99	100	101
102	103	104

		
105	106	107
		
108	109	110
		
111	112	113
		
114	115	116
		
117	118	119
		
120	121	122
		
123	124	125
		
126	127	128

или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

Третьим объектом изобретения в данном документе является фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Четвертым объектом изобретения в данном документе является способ ингибирования активности НРК1, включающий введение индивидууму соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, включая соединение формулы (I) или конкретные соединения, приведенные в данном документе в качестве примеров.

Пятым объектом изобретения в данном документе является способ лечения заболевания или рас-

стройства у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве ингибитора киназы НРК1, где соединение, раскрытое в данном документе, включает соединение формулы (I) или конкретные соединения, приведенные в данном документе в качестве примера. В отдельном воплощении заболевание или расстройство ассоциировано с ингибированием взаимодействия НРК1. Предпочтительно заболевание или расстройство представляет собой рак.

Подробное описание настоящего изобретения

Следующие термины имеют указанные значения во всем данном описании.

Если специально не указано иное в данном документе все другие технические и научные термины, примененные в данном документе, имеют значение, обычно подразумеваемое специалистами в области техники, к которой относится данное изобретение.

Следующие термины имеют указанные значения во всем данном описании.

Как употреблено в данном документе, включая прилагаемую формулу изобретения, формы слов единственного числа включают их соответствующие формы множественного числа, если контекст явно не указывает иное.

Термин "или" употреблен в значении и употреблен взаимозаменяемо с термином "и/или", если контекст явно не указывает на иное.

Термин "алкил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейной и разветвленной насыщенных углеводородных групп, содержащих от 1 до 18, например, от 1 до 12, например, от 1 до 10, например, от 1 до 8, или от 1 до 6, или от 1 до 4, атомов углерода. Примеры алкильных групп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆алкил) включают без ограничений метильную, этильную, 1-пропильную или н-пропильную ("н-Pr"), 2-пропильную или изопропильную ("изо-Pr"), 1-бутильную или н-бутильную ("н-Bu"), 2-метил-1-пропильную или изобутильную ("изо-Bu"), 1-метилпропильную или втор-бутильную ("втор-Bu"), 1,1-диметилэтильную или трет-бутильную ("трет-Bu"), 1-пентильную, 2-пентильную, 3-пентильную, 2-метил-2-бутильную, 3-метил-2-бутильную, 3-метил-1-бутильную, 2-метил-1-бутильную, 1-гексильную, 2-гексильную, 3-гексильную, 2-метил-2-пентильную, 3-метил-2-пентильную, 4-метил-2-пентильную, 3-метил-3-пентильную, 2-метил-3-пентильную, 2,3-диметил-2-бутильную и 3,3-диметил-2-бутильную группы. Алкильная группа, определенная в данном документе, необязательно дейтерированна или тритированна.

Термин "пропил" относится к 1-пропили или н-пропили ("н-Pr"), 2-пропили или изопропили ("изо-Pr").

Термин "бутил" относится к 1-бутилу или н-бутилу ("н-Bu"), 2-метил-1-пропили или изобутилу ("изо-Bu"), 1-метилпропили или втор-бутилу ("втор-Bu"), 1,1-диметилэтилу или трет-бутилу ("трет-Bu").

Термин "пентил" относится к 1-пентилу, 2-пентилу, 3-пентилу, 2-метил-2-бутилу, 3-метил-2-бутилу, 3-метил-1-бутилу, 2-метил-1-бутилу.

Термин "гексил" относится к 1-гексилу, 2-гексилу, 3-гексилу, 2-метил-2-пентилу, 3-метил-2-пентилу, 4-метил-2-пентилу, 3-метил-3-пентилу, 2-метил-3-пентилу, 2,3-диметил-2-бутилу и 3,3-диметил-2-бутилу.

Термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и йоду (I).

Термин "галоалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещен одним или более атомами галогена, такими как фтор, хлор, бром и йод. Примеры галоалкила включают галоC₁₋₈алкил, галоC₁₋₆алкил или галоC₁₋₄алкил без ограничений -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CHCl₂, -CF₃ и т.п.

Термин "алкенил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейной и разветвленной углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну С=C двойную связь, и от 2 до 18, например, от 2 до 8, например, от 2 до 6 углеродных атомов. Примеры алкенильной группы, например, C₂-алкенильной, включает без ограничений этенильной или винильной, проп-1-энильной, проп-2-энильной, 2-метилпроп-1-энильной, бут-1-энильной, бут-2-энильной, бут-3-энильной, бута-1,3-диенильной, 2-метилбута-1,3-диенильной, гекс-1-энильной, гекс-2-энильной, гекс-3-энильной, гекс-4-энильной и гекса-1,3-диенильной групп.

Термин "алкинил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейной и разветвленной углеводородной группы, содержащей по меньшей мере одну С≡С тройную связь, и от 2 до 18, например, от 2 до 8, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкинильной группы, например, C₂₋₆алкинил, включает без ограничений этинильную, 1-пропинильную, 2-пропинильную (пропаргил), 1-бутинильную, 2-бутинильную и 3-бутинильную группы.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных циклических углеводородных групп, содержащих моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы, включая конденсированный циклоалкил, циклоалкил с мостиковой связью или спироциклоалкил.

Например, циклоалкильная группа может содержать от 3 до 12, например от 3 до 10, например, от 3 до 8, например, от 3 до 6, от 3 до 5 или от 3 до 4 атомов углерода. Например, циклоалкильная группа может быть выбрана из моноциклической группы, содержащей от 3 до 12, например, от 3 до 10, например

от 3 до 8, от 3 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную, циклооктильную, циклононильную, циклодецильную, циклоундецильную и циклододещильную группы. В частности примеры насыщенной моноциклической циклоалкильной группы, например, C_{3-8} -циклоалкил, включают без ограничений циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную и циклооктильную группы. В предпочтительном воплощении циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода (сокращенно C_{3-6} -циклоалкил), включая без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают таковые, имеющие от 7 до 12 атомов кольца, расположенных в виде конденсированного бициклического кольца, выбранного из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] кольцевых систем или в виде бициклического кольца с внутренним мостиком, выбранным из бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, и бицикло[3.2.2]нонана. Дальнейшие примеры бициклических циклоалкильных групп включают без ограничений таковыми, расположенными в виде бициклического кольца, выбранного из [5,6] и [6,6] кольцевых систем.

Термин "спироциклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит атомы углерода и сформирована по меньшей мере двумя кольцами, имеющими один общий атом. Термин "7-12-членный спироциклоалкил" относится к циклической структуре, содержащей от 7 до 12 атомов углерода и сформированной по меньшей мере двумя кольцами, имеющими один общий атом.

Термин "конденсированный циклоалкил" относится к бициклической циклоалкильной группе, как определено в данном документе, насыщенной и сформированной двумя или более кольцами, имеющими два смежных атома.

Термин "циклоалкил с мостиковой связью" относится к циклической структуре, содержащей атомы углерода и сформированной двумя кольцами, имеющими два общих атома, которые не являются смежными. Термин "7-10 членный циклоалкил с мостиковой связью" относится к циклической структуре, содержащей от 7 до 12 атомов углерода и сформированной двумя кольцами, имеющими два общих атома, которые не являются смежными.

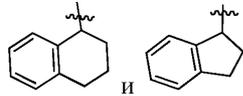
Термин "циклоалкенил" относится к неароматическим циклическим алкильным группам от 3 до 10 атомов углерода, имеющим одно или множество колец и имеющим по меньшей мере одну двойную связь и предпочтительно от 1 до 2 двойных связей. В одном воплощении циклоалкенил представляет собой циклопентенил или циклогексенил, 1-циклопент-1-энил, 1-циклопент-2-энил, 1-циклопент-3-энил, 1-циклогекс-1-энил, 1-циклогекс-2-энил, 1-циклогекс-3-энил, циклогексаденил, предпочтительно циклогексенил.

Термин "конденсированный циклоалкенил" относится к бициклической циклоалкильной группе, как определено в данном документе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и сформированной двумя или более кольцами, имеющими два смежных атома.

Термин "циклоалкинил" относится к неароматическим циклоалкильным группам от 5 до 10 атомов углерода, имеющим единичное или множественные кольца и имеющим по меньшей мере одну тройную связь.

Термин "конденсированный циклоалкинил" относится к бициклической циклоалкильной группе, как определено в данном документе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь и сформированной двумя или более кольцами, имеющими два общих смежных атома.

Термин "бензоконденсированный циклоалкил" представляет собой бициклический конденсированный циклоалкил, в котором 4-8-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо конденсировано с бензольным кольцом. Например, бензоконденсированный циклоалкил представляет собой



, где волнистые линии показывают точки присоединения.

Термин "бензо-конденсированный циклоалкенил" представляет собой бициклический конденсированный циклоалкенил, в котором 4-8-членное моноциклическое циклоалкенильное кольцо конденсировано с бензольным кольцом.

Термин "бензо-конденсированный циклоалкинил" представляет собой бициклический конденсированный циклоалкинил, в котором 4-8-членное моноциклическое циклоалкинильное кольцо конденсировано с бензольным кольцом.

Примеры конденсированного циклоалкила, конденсированного циклоалкенила или конденсированного циклоалкинила включают без ограничений бицикло[1.1.0]бутил, бицикло[2.1.0]пентил, бицикло[3.1.0]гексил, бицикло[4.1.0]гептил, бицикло[3.3.0]октил, бицикло[4.2.0]октил, декалин, а также бензо 3-8-членный циклоалкил, бензо C_{4-6} циклоалкенил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, 1Н-инденил, 1,2,3,4-тетраил, 1,4-дигидронафтил и т.д. Предпочтительные воплощения представляют собой 8-9-членное конденсированное кольцо, которое относится к циклическим структурам, содержащим 8-9 атомов кольца внутри вышеупомянутых примеров.

Термин "арил", употребленный по отдельности или в сочетании с другими терминами относится к

группе, выбранной из:

- а) 5- и 6-членных карбоциклических ароматических колец, например, фенила;
- б) бициклических кольцевых систем, например, 7-12-членных бициклических кольцевых систем, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, нафтил и инданил; и,
- в) трициклических кольцевых систем, например, 10-15-членных трициклических кольцевых систем, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, фторенил.

Термины "ароматическое углеводородное кольцо" и "арил" применяют взаимозаменяемо во всем данном описании. В некоторых воплощениях моноциклическое или бициклическое ароматическое углеводородное кольцо имеет 5-10 кольцообразующих атомов углерода (т.е. C_{5-10} арил). Примеры моноциклического или бициклического ароматического углеводородного кольца включают без ограничений фенил, нафт-1-ил, нафт-2-ил, антраценил, фенантренил и т.п. В некоторых воплощениях ароматическое углеводородное кольцо представляет собой нафталиновое кольцо (нафт-1-ил или нафт-2-ил) или фенильное кольцо. В некоторых воплощениях ароматическое углеводородное кольцо представляет собой фенильное кольцо.

В частности, термин "бициклический конденсированный арил" относится к бициклическому арильному кольцу, как определено в данном документе. Типичный бициклический конденсированный арил представляет собой нафтален.

Термин "гетероарил" относится к группе, выбранной из:

- а) 5-, 6- или 7-членных ароматически моноциклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых воплощениях, от 1 до 3, в некоторых воплощениях, от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O), с оставшимися атомами кольца, представляющими собой углерод;
- б) 7-12-членных бициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых воплощениях от 1 до 3, или в других воплощениях 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, с оставшимися атомами кольца, представляющими собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и
- в) 11-14-членных трициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых воплощениях от 1 до 3, или в других воплощениях 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, с оставшимися атомами кольца, представляющими собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

В случае, когда общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, такие гетероатомы не прилегают друг к другу. В некоторых воплощениях общее число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых воплощениях общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. В случае, когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов.

Например, термин "бициклический конденсированный гетероарил" относится к 7-12-членному, предпочтительно 7-10-членному, более предпочтительно 9- или 10-членному конденсированному бициклическому гетероарильному кольцу, как определено в данном документе. Обычно бициклический конденсированный гетероарил является 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 6-членным/6-членным или 6-членным/7-членным бициклическим. Группа может быть присоединена к остатку молекулы через любое кольцо.

Репрезентативные примеры бициклического конденсированного гетероарила включают без ограничений следующие группы: бензизоксазолил, бензодиазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензофурил, бензоимидазолил, бензоизотиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотиофенил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензоксазолил, фуropyридинил, фуropyрролил, имидазопиридинил, имидазопиридил, имидазотиазолил, индазолил, индолизинил, индолил, изобензофурил, изоиндолил, изохинолинил (или изохинолил), нафтиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиазинопиридазинил, пиазолопиридинил, пиазолопиримидинил, пиазолопиридил, пиазолотриазилил, пиазазолопиридил, пирролопиридинил, хиназолинил, хинолинил (или хинолил), хиноксалинил, тиазолопиридил, тиенопиазинил, тиенопиазолил, тиенопиридил, тиенопирролил, тиенотиенил, или триазолопиридил.

Термин "бензоконденсированный гетероарил" представляет собой бициклический конденсированный гетероарил, в котором 5-7-членный (предпочтительно, 5- или 6-членный) моноциклическое гетероарильное кольцо, как определено в данном документе, конденсировано с бензольным кольцом.

Термины "ароматическое гетероциклическое кольцо" и "гетероарил" употребляют взаимозаменяемо во всем данном описании. В некоторых воплощениях моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо имеет 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-кольцообразующих членов с 1, 2, 3 или 4 гетероатомными членами кольца, независимо выбранными из азота (N), серы (S) и кислорода (O) и оставшиеся члены кольца являются углеродом. В некоторых воплощениях моноциклическое или бицикли-

ческое ароматическое гетероциклическое кольцо является моноциклическим или бициклическим кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых воплощениях моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, являющееся моноциклическим и имеющее 1 или 2 гетероатомных членов кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых воплощениях моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, которое является бициклическим и имеет 1 или 2 гетероатомных членов кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

Примеры гетероарильной группы или моноциклического или бициклического ароматического гетероциклического кольца включают без ограничений (как пронумеровано исходя из позиции связи с приоритетом 1) пиридил (такой как 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), циннолинил, пиразинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,4-имидазолил, имидазопиридинил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (такой как 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, тиенил (такой как тиен-2-ил, тиен-3-ил), триазинил, бензотиенил, фурил или фуранил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, оксадиазолил (такой как 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, или 1,3,4-оксадиазолил), фталазинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, триазолил (такой как 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, или 1,3,4-триазолил), хинолинил, изохинолинил, пиразолил, пирролопиридинил (такой как 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил), пиразолопиридинил (такой как 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил), бензоксазолил (такой как бензо[*d*]оксазол-6-ил), птеридинил, пуринил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тиа-2,3-диазолил, 1-тиа-2,4-диазолил, 1-тиа-2,5-диазолил, 1-тиа-3,4-диазолил, фуразанил (такой как фуразан-2-ил, фуразан-3-ил), бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуропиридинил, бензотиазолил (такой как бензо[*d*]тиазол-6-ил), и индазолил (такой как 1Н-индазол-5-ил).

"Гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклический" являются взаимозаменяемыми и относятся к неароматической гетероциклической группе, содержащей один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, с оставшимися членами кольца, являющимися углеродом, включая моноциклическое, конденсированное, с мостиковой связью и спирокольцо, т.е. содержащее моноциклический гетероциклил, гетероциклил с мостиковой связью, спирогетероциклил и конденсированные гетероциклические группы.

Термин "необязательно окисленная сера", употребленный в данном документе, относится к S, SO или SO₂.

Термин "моноциклический гетероциклил" относится к моноциклическим группам, в которых по меньшей мере один член кольца (например, 1-3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома) представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода или необязательно окисленной серы. Гетероцикл может быть насыщенным или частично насыщенным.

Примеры моноциклических 4-9-членных гетероциклических групп включают без ограничений (как пронумеровано исходя из позиции связи с приоритетом 1) пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2,5-пиперазинил, пиранил, морфолинил, морфолино, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, оксиранил, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азокан-1-ил, азокан-2-ил, азокан-3-ил, азокан-4-ил, азокан-5-ил, тирианил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, оксетанил, тиэтанил, 1,2-дितिэтанил, 1,3-дितिэтанил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, оксепанил, тиэпанил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиэпанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дितिэпанил, 1,4-тиазепанил и 1,4-диазепанил, 1,4-дितिанил, 1,4-азатианил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, дигидротенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротенил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиразолидинил, имидазолинил, пиримидинонил или 1,1-диоксо-тиоморфолинил.

Термин "спирогетероциклил" относится к 5-20-членному полициклическому гетероциклилу с кольцами, соединенными через один общий атом углерода (так называемый спироатом), содержащими один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, с оставшимися членами кольца, являющимися атомом углерода. Одно или более колец спирогетероциклической группы могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью конъюгированную π-электронную систему. Предпочтительно спиро гетероциклил является 6-14-членным, и более предпочтительно 7-12-членным. В зависимости от числа общих спироатомов, спирогетероциклил подразделяют на моноспирогетероциклил, диспирогетероциклил, или полиспирогетероциклил, и предпочтительно относится к моноспирогетероциклилу или диспирогетероциклилу, и более предпочтительно 4-членному/3-членному, 4-членному/4-членному, 3-членному/5-членному,

4-членному/5-членному, 4-членному/6-членному, 5-членному/5-членному или 5-членному/6-членному моноспиро гетероциклилу. Репрезентативные примеры спиро гетероциклила включают без ограничений следующие группы: 2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пирролидин] (например, 2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пирролидин]-1'-ил), 1,3-дигидроспиро[инден-2,2'-пирролидин] (например, 1,3-дигидроспиро[инден-2,2'-пирролидин]-1'-ил), азаспиро[2.4]гептан (например, 5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил), 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (например, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил), азаспиро[3.4]октан (например, 6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан (например, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), аза-спиро[3.4]октан (например, 6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), азаспиро[3.4]октан (например, 6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), 1,7-диоксаспиро[4.5]декан, 2-окса-7-аза-спиро[4.4]нонан (например, 2-окса-7-аза-спиро[4.4]нон-7-ил), 7-окса-спиро[3.5]нонил и 5-окса-спиро[2.4]гептил.

Термин "конденсированный гетероциклил" относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, где каждое кольцо в системе имеет общую смежную пару атомов (атомы углерода и углерода или атомы углерода и азота) с другим кольцом, содержащим один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, с оставшимися членами кольца, являющимися углеродом. Одно или более колец конденсированной гетероциклической группы может содержать одну или более двойных связей, но конденсированная гетероциклическая группа не имеет полностью конъюгированной пи-электронной системы. Предпочтительно конденсированный гетероциклил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-12-членным или 7-10-членным. В зависимости от числа колец конденсированный гетероциклил разделяют на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероциклил. Группа может быть присоединена к остатку молекулы любого кольца.

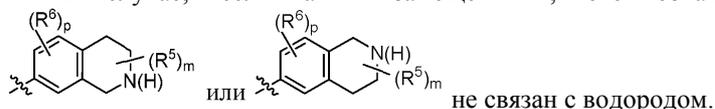
В частности, термин "бициклический конденсированный гетероциклил" относится к 7-12-членному, предпочтительно 7-10-членному, более предпочтительно 9-10-членному конденсированному гетероциклилу, как определено в данном документе, содержащему два конденсированных кольца и содержащему 1-4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца. Обычно, бициклический конденсированный гетероциклил является 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 6-членным/6-членным или 6-членным/7-членным бициклическим конденсированным гетероциклилом. Репрезентативные примеры (бициклических) конденсированных гетероциклов включают без ограничений следующие группы:

октагидроциклопента[с]пиррол, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, октагидроизоиндолил, изоиндолил, октагидро-бензо[b][1,4]диоксин, индолил и изоиндолил, бензопиранил, дигидроиазолопиримидинил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил (или тетрагидроизохинолинил), дигидробензофуранил, дигидробензоксазинил, дигидробензоимидазол, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, бензодиоксолил, бензодиоксонил, хроманил, хроменил, октагидрохроменил, дигидробензодиоксинил, дигидробензоксезинил, дигидробензодиоксепинил, дигидроотиенодиоксинил, дигидробензооксазепинил, тетрагидробензооксазепинил, дигидробензоазепинил, тетрагидробензоазепинил, изохроманил, хроманил, или тетрагидропиразолопиримидинил (например, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил).

Термин "бензоконденсированный гетероциклил" представляет собой бициклический конденсированный гетероциклил, в котором моноциклический 4-9-членный гетероциклил, как определено в данном документе (предпочтительно 5-6-членный), конденсирован с бензольным кольцом.

Термин "гетероциклил с мостиковой связью" относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической алкильной группе, где каждые два кольца в системе имеют два общих несоединенных атома, содержащей один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, с оставшимися членами кольца, являющимися углеродом. Одно или более колец гетероциклильной группы с мостиковой связью могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно кольцо не имеет полностью конъюгированной пи-электронной системы. Предпочтительно гетероциклил с мостиковой связью является 6-14-членным, и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от числа колец гетероциклил с мостиковой связью подразделяют на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический гетероциклил с мостиковой связью, и предпочтительно относится к бициклическому, трициклическому или тетрациклическому гетероциклилу с мостиковой связью, и более предпочтительно бициклическому или трициклическому гетероциклилу с мостиковой связью. Репрезентативные примеры гетероциклилов с мостиковой связью включают без ограничений следующие группы: 2-азабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[3.1.0]гексил, 2-азабицикло[2.2.2]октил и 2-азабицикло[3.3.2]децил.

В случае, если амин замещен R^5 , это означает, что атом азота в структурах



Термин "по меньшей мере один заместитель", раскрытый в данном документе, включает, например, от 1 до 4, например, от 1 до 3, например, 1 или 2 заместителя, при условии, что теория валентности учте-

на. Например, "по меньшей мере один заместитель R^{6d}" раскрытый в данном документе, включает от 1 до 4, например, от 1 до 3, например, 1 или 2 заместителя, выбранных из списка R^{6d}, как раскрыто в данном документе.

Соединения, раскрытые в данном документе, могут содержать ассиметричный центр и таким образом существовать в виде энантиомеров. "Энантиомеры" относится к стереоизомерам соединения, которые представляют собой несовпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга. В случае, когда соединения, раскрытые в данном документе, обладают двумя или более ассиметричными центрами, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Все такие возможные стереоизомеры в виде по существу чистых полных энантиомеров, их рацемических смесей, а также смесей диастереоизомеров должны быть включены. Все стереоизомеры соединений, раскрытых в данном документе и/или их фармацевтически приемлемые соли должны быть включены. Если специально не указано иное, ссылка на один изомер применима к любому из возможных изомеров. Во всех случаях, когда изомерный состав не определен, все возможные изомеры включены.

Термин "по существу чистый", как употреблено в данном документе, означает, что стереоизомер-мишень содержит не более чем 35 мас.%, например, не более чем 30 мас.%, например, не более чем 25 мас.%, например, не более чем 20 мас.%, по массе любого другого стереоизомера(ов). В некоторых воплощениях термин "по существу чистый" означает, что мишенный стереоизомер содержит не более чем 10 мас.%, например, не более чем 5 мас.%, например, не более чем 1 мас.% по массе любого другого стереоизомера(ов).

В случае, когда соединения, раскрытые в данном документе, содержат олефиновые двойные связи, если специально не указано иное, такие двойные связи включают как E, так и Z геометрические изомеры.

В случае, когда соединения, раскрытые в данном документе, содержат двузамещенную циклическую кольцевую систему, заместители, расположенные на такой кольцевой системе, могут принимать цис- и транс-конформации. Цис-конформация означает, что оба заместителя расположены на верхней стороне от расположения двух заместителей на углероде, в то же время транс- будет означать, что они расположены на противоположных сторонах. Например, двузамещенная циклическая кольцевая система может представлять собой циклогексильное или циклобутильное кольцо.

Предпочтительно отделение продуктов реакции один от другого и/или от исходных материалов. Желаемые продукты каждого этапа или серии этапов отделяют и/или очищают (в дальнейшем отделяют) до желаемой степени гомогенности посредством способов, известных в области техники. Обычно, такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое число способов, включая, например: способы и приборы обращенно-фазовой и нормально-фазовой хроматографии; эксклюзионной хроматографии; ионно-обменной хроматографии; жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; аналитической хроматографии малого масштаба; хроматографии с псевдодвижущимся слоем ("ПДС") и препаративной тонко- или толстослойной хроматографии, а также способы тонкослойной и флэш-хроматографии малого масштаба. Специалисты в области техники будут выбирать способы, с наибольшей вероятностью позволяющие достичь желаемого разделения.

"Диастереомеры" относится к стереоизомерам соединения с двумя или более хиральными центрами, которые не являются зеркальными отражениями друг друга. Смеси диастереомеров могут быть разделены на основе их физико-химических отличий посредством способов, хорошо известных специалистам в области техники, такой как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены за счет превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь при помощи реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным элементом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделяя диастереомеры и превращая отдельные диастереомеры (например, посредством гидролиза) в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены за счет применения хиральной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) колонки.

Единичный стереоизомер, например, по существу чистый энантиомер, может быть получен при помощи разделения рацемической смеси посредством способа, такого как образование диастереомеров при помощи оптически активных разделяющих агентов (Eliel, E. и Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113 (3) (1975): pp. 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений по изобретению могут быть разделены и выделены при помощи любого приемлемого способа, включая: (1) образование ионных диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение посредством фракционной кристаллизации или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватизирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно при хиральных условиях. См.: Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

"Фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, в контексте области техники медицины,

приемлемым для применения в контакте с тканями человека и более низших животных без неспецифической токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п., и соответствуют умеренному соотношению риск/польза. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена *in situ* в течение конечного выделения и очистки соединений, раскрытых в данном документе, или отдельно посредством реакции группы свободного основания с приемлемой органической кислотой или посредством реакции кислотной группы с приемлемым основанием.

Кроме того, если соединение, раскрытое в данном документе получено в качестве соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено за счет ошелачивания раствора кислой соли. Напротив, если продукт представляет собой свободное основание, соль добавления кислоты, такая как фармацевтически приемлемая соль добавления кислоты, может быть получена за счет растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой, в соответствии с общепринятыми способами получения солей добавления кислоты из основных соединений. Специалистам в области техники известны различные способы синтеза, которые могут быть применены без лишних экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей добавления кислоты.

Как определено в данном документе "его фармацевтически приемлемая соль" включает соли по меньшей мере одного соединения формулы (I), и соли стереоизомеров соединения формулы (I), такие как соли энантиомеров и/или соли диастереомеров.

Термины "применение", "введение", "лечение" и "обработка" в данном документе в случае применения в отношении животных, человека, участника эксперимента, клетки, ткани, органа или биологической жидкости, подразумевают контакт экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического агента или композиции с животным, человеком, участником эксперимента, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Обработка клетки охватывает контакт реагента с клеткой, а также контакт реагента с жидкостью, где жидкость находится в контакте с клеткой. Термин "введение" и "лечение" также означает *in vitro* и *ex vivo* обработки, например, клетки, реагентом, диагностическим, связывающим соединением и/или другой клеткой. Термин "субъект" в данном документе включает любой организм, предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку и кролика) и наиболее предпочтительно человека.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента, такого как соединение, которое в случае введения субъекту для лечения заболевания, или по меньшей мере клинических симптомов заболевания или расстройства, достаточно для оказания влияния такого лечения на заболевание, расстройство или симптом. "Терапевтически эффективное количество" может варьировать в соответствии с заболеванием, расстройством и/или симптомами заболевания или расстройства, серьезности заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта, подлежащего лечению и/или веса субъекта, подлежащего лечению. Соответствующее количество в каждом отдельном случае будет очевидным специалистам в области техники или может быть определено посредством рутинных экспериментов. В некоторых воплощениях, "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество по меньшей мере одного соединения и/или по меньшей мере одного его стереоизомера, и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, раскрытой в данном документе, эффективное для "лечения", как определено в данном документе, заболевания или расстройства у субъекта. В случае комбинационной терапии "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству комбинации для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, может быть введена орально, ингаляционно, ректально, парентерально или местно субъекту, нуждающемуся в этом. Для орального введения фармацевтическая композиция может представлять собой твердый препарат правильной формы, например, таблетки, порошок, гранулы, капсулы и т.п., жидкий препарат, такой как водная или масляная суспензия или другой жидкий препарат, такой как сироп, раствор или т.п.; для парентерального введения фармацевтическая композиция может представлять собой раствор, водный раствор, концентрат масляной суспензии, лиофилизированный порошок или т.п. Предпочтительно препарат фармацевтической композиции выбран из таблеток, покрытых таблеток, капсул, суппозиторий, назального спрея или инъекции, более предпочтительно таблеток или капсул. Фармацевтическая композиция может быть в виде монолитной формы введения с точной дозой. Кроме того, фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительные активные ингредиенты.

Все препараты фармацевтической композиции, раскрытые в данном документе, могут быть получены общепринятыми способами фармацевтической области техники. Например, активный ингредиент может быть смешан с одним или более эксципиентами, затем изготовлен желаемый препарат. "Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к общепринятым фармацевтическим носителям, подходящим для желаемого фармацевтического препарата, например: разбавителю, носителю, такому как вода, различные органические растворители и т.д., наполнителю, такому как крахмал, сахароза и т.д.; связующему веществу, такому как производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон (ПВП); увлажняющему агенту, такому как глицерин; разрыхлителю, такому как агар, карбонат кальция и

бикарбонат натрия; усилителю поглощения, такому как четвертичное соединение аммония; поверхностно-активному веществу, такому как гексадеканол; абсорбционному носителю, такому как каолин и мыльная глина; лубриканту, такому как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция в дальнейшем содержит другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как децентрирующий агент, стабилизатор, загуститель, комплексообразующий агент, буферный агент, усилитель проницаемости, полимер, ароматизатор, подсластитель и краситель.

Термин "заболевание" относится к любому заболеванию, дискомфорту, болезни, симптомам или показателям, и может быть употреблен взаимозаменяемо с термином "расстройство" или "состояние".

Во всем данном описании и последующей формулы изобретения, если контекст не указывает на иное, термин "содержат" и различные варианты, такие как "содержит" и "содержащий" предназначены для определения присутствия черты, но не исключают присутствия одной или более других черт. В случае применения в данном документе термин "содержащий" может быть заменен термином "состоящий из", "включающий" или иногда "имеющий".

Во всем данном описании и последующей формуле изобретения термин "C_{n-m}" означает диапазон, включающий конечные точки, где n и m представляют собой целые числа и обозначают число атомов углерода. Примеры включают C₁₋₈, C₁₋₆, и т.п.

Если не указано иное, в данном документе, все другие технические и научные термины, примененные в данном документе, имеют общепринятое значение, известное специалистам в области техники, к которой относится данное изобретение.

Общий синтез.

Соединения, раскрытые в данном документе, включая их соли, могут быть получены при помощи известных способов органического синтеза и могут быть синтезированы согласно любому из ряда возможных путей синтеза.

Реакция получения соединений, раскрытых в данном документе, может быть проведена в приемлемых растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистами в области техники органического синтеза. Подходящие растворители могут по существу не реагировать с исходными материалами, промежуточными соединениями или продуктами, при температурах, при которых проходит реакция, например, температуры могут варьировать от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или смеси растворителей.

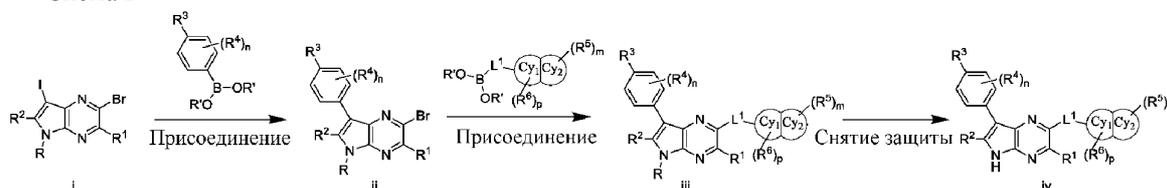
Выбор соответствующей защитной группы может быть легко сделан специалистом в области техники.

Реакции можно отслеживать при помощи любого подходящего способа, известного в области техники, например, ЯМР (ядерный магнитный резонанс), УФ (ультрафиолетовая спектроскопия), ВЭЖХ, ЖХ+МС (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) и ТСХ (тонкослойная хроматография). Соединения могут быть очищены различными способами, включая ВЭЖХ и нормально-фазовую хроматографию на силикагеле.

Хиральную аналитическую ВЭЖХ применяют для анализа времени удержания различных хиральных примеров, условия разделяли в зависимости от способов, как показано ниже, в зависимости от примененных колонки, мобильной фазы, растворителя.

Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть получены согласно следующей схеме I и схеме II.

Схема I



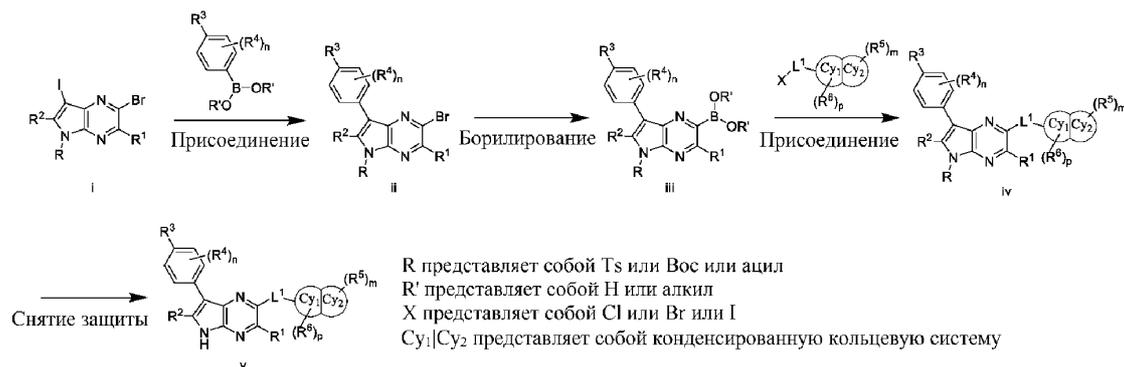
R представляет собой Ts (тозил) или Boc (трет-бутоксикарбонил)

R' представляет собой H или алкил

Cy₁|Cy₂ представляет собой конденсированную кольцевую систему

Например, соединения формулы (I) могут быть получены, как показано на схеме I. Соединение (i) может реагировать с бороновой кислотой или сложным бороновым эфиром с применением переходного металла, катализирующего реакцию до получения данного соединения (ii); соединение (ii) может реагировать с бороновой кислотой или сложным бороновым эфиром с применением переходного металла, катализирующего реакцию до данного соединения (iii); у соединения (iii) может быть снята защита *re in situ* или поэтапно с получением данного соединения (iv) [т.е. формулы (I)].

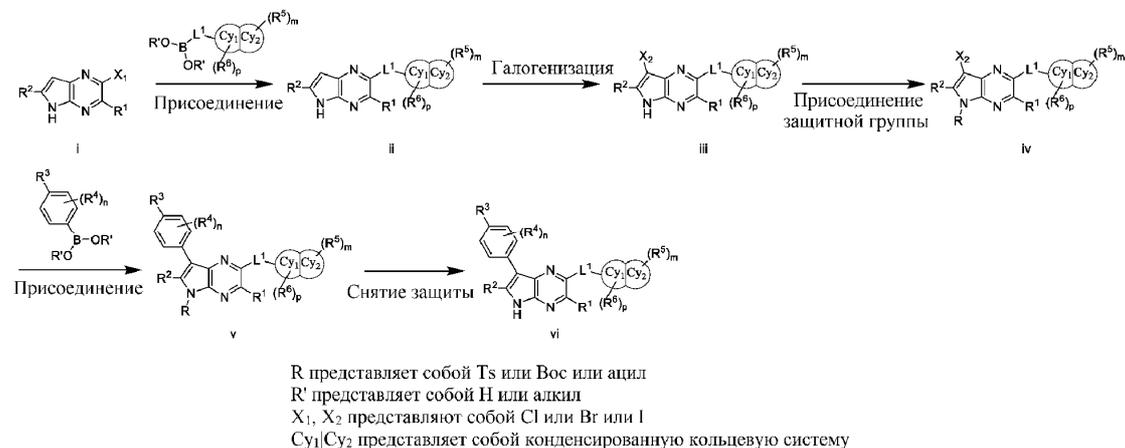
Схема II



Например, соединения формулы (I) могут быть получены, как показано на схеме II. Соединение (i) может реагировать с бороновой кислотой или сложным бороновым эфиром с применением переходного металла, катализирующего реакцию с получением соединения

(ii); соединение (ii) может быть борировано с получением соединения (iii); соединение (iii) может реагировать с бороновой кислотой или сложным бороновым эфиром с применением переходного металла, катализирующего реакцию с получением соединения (iv); соединение (iv) может быть депротектировано *in situ* или по-этапно с получением соединения (v) [т.е. формулы (I)].

Схема III



Например, соединения формулы (I) могут быть получены, как показано на схеме III. Соединение (i) может реагировать с бороновой кислотой или сложным бороновым эфиром с применением переходного металла, катализирующего реакцию с получением соединения (ii); соединение (ii) может быть селективно галогенировано с получением соединения (iii); соединение (iii) может быть защищено с получением соединения (iv); соединение (iv) может реагировать с бороновой кислотой или сложным бороновым эфиром с получением соединения (v); соединение (v) может быть депротектировано *in situ* или поэтапно с получением соединения (vi) [т.е. формула (I)].

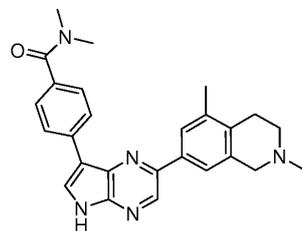
Примеры

Примеры, приведенные ниже, предназначены исключительно в качестве примеров и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом. Если не указано иное, экспериментальные методы в примерах, описанных ниже, являются обычными методами. Если не указано иное, реагенты и материалы являются коммерчески доступными. Все примененные растворители и химические вещества являются аналитически чистыми или химически чистыми. Растворители повторно перегоняют перед применением. Безводные растворители получают все согласно стандартным способам или эталонным способам.

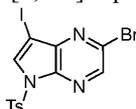
Аббревиатуры

Ts	п-толуолсульфонил (тозил)
ТГФ	тетрагидрофуран
ДХМ	дихлорметан
Et	этил
Ac	ацетил
ЖХМС	Жидкостной хроматомасс-спектрометр
Me	метил
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
ВРД	бис(пинаколато)диборон
pin	пинаколил
Вос	трет-бутилоксикарбонил
ТЭА	триэтиламин
ТФУК	Трифторуксусная кислота
ТФУА	Ангидрид трифторуксусной кислоты
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ПЭ	Петролейный эфир
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ДМФ	N,N-диметилформамид
НАТУ	2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат
ДПЭА	N,N-диизопропилэтиламин
ДМСО	диметил сульфоксид
ТБС	трет-бутилдиметилсилил
МТБЭ	метил трет-бутиловый эфир
ТЗР	ангидрид пропилфосфиновой кислоты
ИПС	Изопропиловый спирт
УФ	ультрафиолет
NIS	N-йодсукцинимид
ДМАП	4-диметиламинопиридин

Пример 1: 4-[2-(2,5-диметил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]-N,N-диметилбензамид



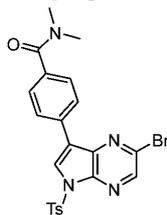
Этап 1: 2-бром-7-йод-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин



К раствору 2-бром-7-йод-5H-пирроло[2,3-b]пиразина (162 г, 500 ммоль) в безводном ДМФ (1500 мл) по частям добавляют гидрид натрия (30,0 г, 750 ммоль) при 0°C. Конечную смесь перемешивают в течение 15 мин при 0°C, и затем по частям добавляют TsCl (124 г, 650 ммоль). Смесь нагревают до комнатной температуры с одновременным перемешиванием. Спустя 3 ч реакционную смесь вливают в ледяную воду (2 л) и осадок собирают посредством фильтрации. Твердое вещество промывают водой (200

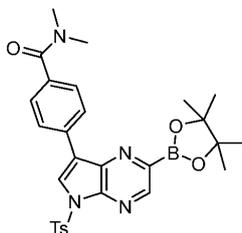
мл×5), затем высушивают под вакуумом с получением соединения, указанного в названии изобретения (239 г, 99%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 479,9.

Этап 2: 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,N-диметилбензамид



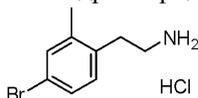
К раствору 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразина (240 мг, 0,50 ммоль) и [4-(диметилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты (106 мг, 0,52 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1 мл) добавляют K₂CO₃ (207 мг, 1,42 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (41 мг, 0,048 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при 70°C в атмосфере азота, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи CHCl₃/MeOH (9:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (200 мг, 75%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 499,2.

Этап 3: N,N-диметил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)бензамид



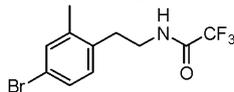
К перемешанному раствору 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,N-диметилбензамида (950 мг, 1,90 ммоль) и BPD (531 мг, 2,09 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляют KOAc (373 мг, 3,80 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (155 мг, 0,190 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой (10 мл). Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3×10 мл). Комбинированные органические слои промывают водой (30 мл), высушивают над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии изобретения (1,0 г, 93%). ЖХ-МС (M-pin)⁺ = 465,1.

Этап 4: 2-(4-бром-2-метилфенил)этанамин гидрохлорид



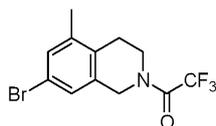
При 0°C к раствору 2-(4-бром-2-метилфенил)ацетонитрила (30,0 г, 0,143 моль) в MeOH (200 мл) добавляют NiCl₂·6H₂O (3,39 г, 0,0143 моль), WO₂O (62,3 г, 0,286 моль). Затем NaBH₄ (64,8 г, 1,71 моль) добавляют по частям в течение 15 мин. Конечную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят ледяной водой. Полученный раствор экстрагируют этилацетатом (1000 мл×3). Органические фазы комбинируют, промывают солевым раствором, высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют HCl в MeOH (7 Н, 50 мл, 0,350 моль) при комнатной температуре, и раствор перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель концентрируют при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии изобретения (35,0 г, неочищенный). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 214,0.

Этап 5: N-[2-(4-бром-2-метилфенил)этил]-2,2,2-трифторацетамид



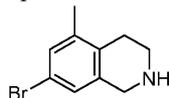
При 0°C к раствору 2-(4-бром-2-метилфенил)этанамин гидрохлорида (350 мг, неочищенный) в ДХМ (15 мл) добавляют ТЭА (345 мг, 3,42 ммоль) и ТФУА (356 мг, 1,70 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота. Спустя 15 ч реакцию гасят посредством добавления воды (20 мл). Полученный раствор экстрагируют ДХМ (35 мл×3). Органические фазы комбинируют, промывают солевым раствором, высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии изобретения (271 мг, 61% в два этапа). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 310,0.

Этап 6: 1-(7-бром-5-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон



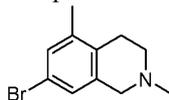
К раствору N-[2-(4-бром-2-метилфенил)этил]-2,2,2-трифторацетамида (271 мг, 0,874 ммоль) в AcOH (3 мл) добавляют H₂SO₄ (2 мл) и параформальдегид (176 мг, 1,95 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Спустя 16 ч реакционную смесь разбавляют посредством добавления воды (30 мл). Полученный раствор экстрагируют этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы комбинируют, промывают солевым раствором, высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на колонке C18, элюируют при помощи MeCN в воде (40-70%) с получением соединения, указанного в названии изобретения (100 мг, 36%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 322,2.

Этап 7: 7-бром-5-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин



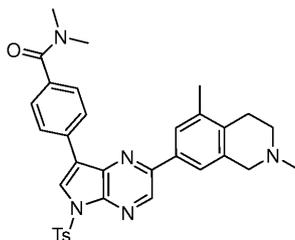
К раствору 1-(7-бром-5-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанона (100 мг, 0,270 ммоль) в EtOH (5 мл) и воде (1 мл) добавляют K₂CO₃ (147 мг, 1,06 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Полученную смесь нагревают до 80°C. Спустя 2 ч реакцию охлаждают и разбавляют водой (10 мл). Полученную смесь экстрагируют ДХМ (30 мл×3). Органические фазы комбинируют, промывают солевым раствором, высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии изобретения (49 мг, 81%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 226,1.

Этап 8: 7-бром-2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



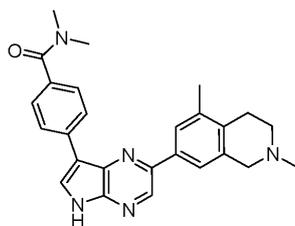
К перемешанному раствору 7-бром-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (100 мг, 0,398 ммоль) и формалина (40%, 45 мг, 0,597 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют NaBH₃CN (39 мг, 0,60 ммоль) по частям при комнатной температуре в атмосфере азота. Спустя 3 ч полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи ДХМ/MeOH (10:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (102 мг, 99%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 240,0.

Этап 9: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамид



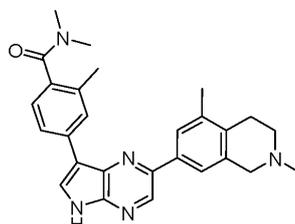
К перемешанному раствору N,N-диметил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамида (77 мг, 0,166 ммоль) и 7-бром-2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (20 мг, 0,083 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,60 мл) добавляют K₂CO₃ (35 мг, 0,250 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (7 мг, 0,008 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревают до 100°C при перемешивании. Спустя 2 ч реакционную смесь охлаждают и концентрируют при пониженном давлении. Осадок разбавляют ДХМ (10 мл) и фильтруют. Отфильтрованный остаток промывают ДХМ (6 мл×3). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи ДХМ/MeOH (10:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (27 мг, 16%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 580,6.

Этап 10: 4-[2-(2,5-диметил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]-N,N-диметилбензамид

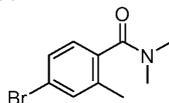


К перемешанной смеси 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамида (34 мг, 0,058 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляют K_2CO_3 (57 мг, 0,393 ммоль) при 70°C при окружающей атмосфере. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду (30 мл). Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (50 мл×3). Комбинированные органические слои промывают солевым раствором (30 мл×2), высушивают над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают при помощи преп-ВЭЖХ с получением примера 1 (9,8 мг, 12%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42-8,35 (m, 2H), 7,85 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 426,4$.

Пример 2: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

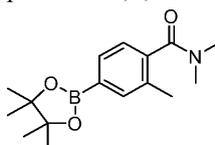


Этап 1: 4-бром-N,N,2-триметилбензамид



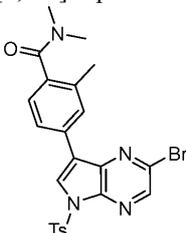
Смесь 4-бром-2-метилбензойной кислоты (25,0 г, 116 ммоль) в $SOCl_2$ (200 мл) перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Растворитель удаляют in vacuo. Остаток повторно растворяют в безводном ДХМ (200 мл). Диметиламин гидрохлорид (14,0 г, 174,4 ммоль) и ТЭА (80 мл, 581 ммоль) добавляют при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Воду (200 мл) добавляют и смесь экстрагируют ДХМ (200 мл×3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором (150 мл), высушивают над Na_2SO_4 , концентрируют при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии изобретения (28,0 г, 99%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 242,0, 244,0$.

Этап 2: N,N,2-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



4-бром-N,N,2-триметилбензамид (28,0 г, 115 ммоль), BPD (44,0 г, 174 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (5,1 г, 6,94 ммоль) и $AsOK$ (22,7 г, 231 ммоль) добавляют к диоксану (400 мл) под азотом. Реакционную смесь нагревают до дефлегмации в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры. $EtOAc$ (400 мл) добавляют, и смесь промывают солевым раствором (300 мл×2). Водный слой экстрагируют $EtOAc$ (400 мл). Комбинированный органический слой высушивают над Na_2SO_4 , затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи $EtOAc/ПЭ$ (1:5 - 2:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (26,0 г, 73%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 290,1$.

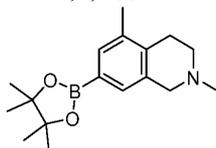
Этап 3: 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



К раствору 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина (16,5 г, 34,6 ммоль) и N,N,2-триметил-

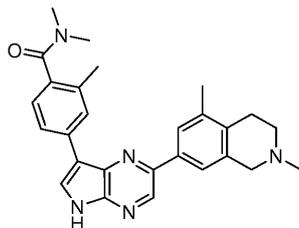
4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (10,0 г, 34,5 ммоль) в диоксане (150 мл) и воде (50 мл) добавляют K_2CO_3 (9,55 г, 69,2 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,54 г, 2,07 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 5 ч при 50°C, реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи $EtOAc/ПЭ$ (1:2 - 2:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (11,0 г, 62%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,88 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 4H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,29 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 513,0.

Этап 4: 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин



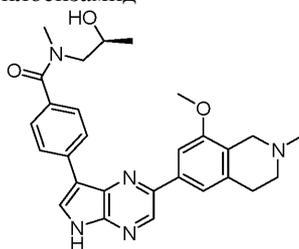
7-бром-2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (2,5 г, 10,4 ммоль), BPD (3,96 г, 15,6 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (457 мг, 0,62 ммоль) и $AsOK$ (2,0 г, 20,8 ммоль) добавляют к диоксану (50 мл) под азотом. Реакционную смесь нагревают до дефлегмации в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют $EtOAc$ (50 мл) и смесь промывают солевым раствором (30 мл \times 2). Водный слой экстрагируют $EtOAc$ (50 мл). Комбинированный органический слой высушивают над Na_2SO_4 , затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи $MeOH/ДХМ$ (1:15) с получением соединения, указанного в названии изобретения (2,11 г, 71%). ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 288,1.

Этап 5: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

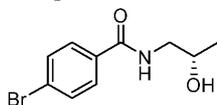


4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид (2,7 г, 5,26 ммоль), 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (2,11 г, 7,37 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (231 мг, 0,316 ммоль) и K_2CO_3 (2,18 г, 15,8 ммоль) добавляют к диоксану (50 мл) и воде (10 мл) под азотом. Реакционную смесь нагревают до дефлегмации в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяют между $EtOAc$ (40 мл) и водой (40 мл), затем водный слой экстрагируют $EtOAc$ (40 мл \times 2). Комбинированный органический слой высушивают над Na_2SO_4 , затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи $MeOH/ДХМ$ (1:50 до 1:10) с получением примера 2 (0,90 г, 39%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,33 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,80-2,63 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,34-2,28 (m, 6H). ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 440,4.

Пример 3: (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метилбензамид



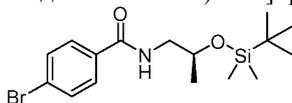
Этап 1: 4-бром-N-[(2S)-2-гидроксипропил]бензамид



К раствору 4-бромбензойной кислоты (11,80 г, 55,8 ммоль) в ДМФ (120 мл) добавляют DIPEA (1-изопропилэтиламин) (10,50 г, 104 ммоль), NATU (22,40 г, 58,9 ммоль) и (2S)-1-аминопропан-2-ола (4,00 г, 53,3 ммоль). Конечную смесь перемешивают в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят добавлением воды. Полученную смесь экстрагируют $EtOAc$ (600 мл \times 3). Комбинированные

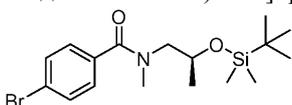
органические слои промывают солевым раствором (100 мл), высушивают над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи ПЭ/EtOAc (30:70) с получением соединения, указанного в названии изобретения (12,0 г, 88%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 258,1$.

Этап 2: 4-бром-N-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]бензамид



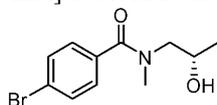
К перемешанной смеси 4-бром-N-[(2S)-2-гидроксипропил]бензамида (12,0 г, 46,7 ммоль) и ТБССИ (15,0 г, 59,0 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляют Et_3N (15,0 г, 1,49 ммоль) по капле при 0°C . Конечную смесь перемешивают в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят добавлением воды. Полученную смесь экстрагируют ДХМ (500 мл \times 3). Комбинированные органические слои промывают солевым раствором (100 мл), высушивают над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения соединения, указанного в названии изобретения (19,0 г, неочищенный). Неочищенный продукт применяют на этапе 3 непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 372,2$.

Этап 3: 4-бром-N-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]-N-метилбензамид



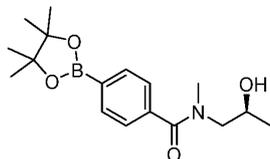
К перемешанному раствору 4-бром-N-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]бензамида (19,0 г, неочищенный после этапа 2) в ДМФ (120 мл) добавляют NaN (5,10 г, 60% в минеральном масле, 127 ммоль) по частям при 0°C в атмосфере азота. Конечную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем CH_3I (9,50 г, 63,6 ммоль) добавляют по капле при 0°C . Конечную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасят ледяной водой при 0°C . Полученную смесь экстрагируют EtOAc (700 мл \times 3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором (150 мл), высушивают над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии изобретения (18,0 г, неочищенный). Неочищенный продукт применяют на этапе 4 непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 386,3$.

Этап 4: 4-бром-N-[(2S)-2-гидроксипропил]-N-метилбензамид



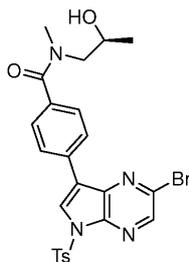
К раствору 4-бром-N-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]-N-метилбензамида (18,0 г, неочищенный с этапа 3) в ТГФ (200 мл) добавляют ФТБА (1,0 М в ТГФ, 70 мл, 70 ммоль). Конечную смесь перемешивают в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи EtOAc с получением соединения, указанного в названии изобретения (8,3 г, 65% после 3 этапов). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 272,0$.

Этап 5: N-[(2S)-2-гидроксипропил]-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



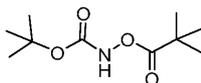
К раствору 4-бром-N-[(2S)-2-гидроксипропил]-N-метилбензамида (8,3 г, 30,5 ммоль) и ВРД (12,0 г, 44,9 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ -ДХМ (2,60 г, 3,02 ммоль) и КОАс (9,30 г, 90,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем фильтруют. Отфильтрованный осадок промывают диоксаном (10 мл \times 3). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи EtOAc с получением соединения, указанного в названии изобретения (7,8 г, 80%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 320,2$.

Этап 6: (S)-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамид



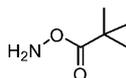
Соединение, указанное в названии изобретения (866 мг, 88%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из N-[(2S)-2-гидроксипропил]-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида и 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 543,0.

Этап 7: трет-бутил(пивалоилокси)карбамат



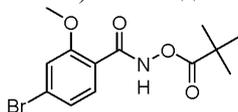
К перемешанному раствору пивалоилангидрида (17,0 г, 86,7 ммоль) в CHCl₃ (300 мл) добавляют трет-бутил-N-гидроксикарбамат (10,0 г, 71,3 ммоль) по капле при 0°C. Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют под вакуумом. Остаток разделяют между EtOAc (500 мл) и вода (500 мл). Органический слой высушивают над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом для получения соединения, указанного в названии изобретения (7,2 г, 46%).

Этап 8: О-пивалоилгидроксиламин



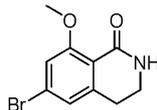
К раствору трет-бутил(пивалоилокси)карбамата (26,4 г, 97 ммоль) в безводном простом диэтиловом эфире (240 мл) добавляют ТФУК (9,6 г, 99 ммоль) медленно при комнатной температуре. Конечную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем добавляют гексан (250 мл). Полученную смесь быстро перемешивают в течение 10 мин. Осадок собирают посредством фильтрации, промывают гексаном (20 мл×3), и высушивают в вакуумной печи в течение ночи с получением соединения, указанного в названии изобретения (24,8 г, 91%) в качестве белого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 118,2.

Этап 9: 4-бром-2-метокси-N-(пивалоилокси)бензамид



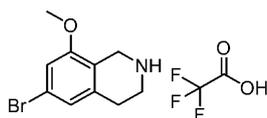
К раствору 4-бром-2-метоксибензойной кислоты (10,0 г, 43,3 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляют ТЗР (27,6 г, 86,6 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Конечную смесь перемешивают в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Затем при комнатной температуре по частям добавляют DIPEA (17,1 г, 132 ммоль) и О-пивалоилгидроксиламин (12,0 г, 103 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь гасят посредством добавления воды (300 мл), затем экстрагируют этилацетатом (500 мл×3). Органические фазы комбинируют, промывают солевым раствором и высушивают над Na₂SO₄. Растворитель концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи EtOAc/гексана (0:1 - 1:10) с получением соединения, указанного в названии изобретения (9,83 г, 69%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 330,2.

Этап 10: 6-бром-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1-(2H)-он



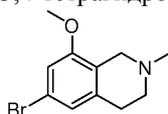
К перемешанному раствору 4-бром-2-метокси-N-(пивалоилокси)бензамида (10,0 г, 29,8 ммоль) и KOAc (6,67 г, 64,6 ммоль) в MeCN (200 мл) добавляют димер дихлорида. Пентаметилциклопентадиенил родия (III) (968 мг, 1,489 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь барботируют этиленом в течение 1 ч при -30°C. Конечную смесь перемешивают в течение дополнительных 16 ч при комнатной температуре в атмосфере этилена (3 бар). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи ДХМ/MeOH (10:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (2,3 г, 28%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 256,1.

Этап 11: 6-бром-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин; трифторуксусная кислота



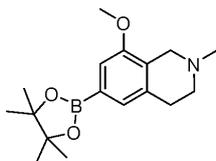
К перемешанному раствору 6-бром-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1-(2H)-она (400 мг, 1,56 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляют $\text{NH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (8,00 мл, 84,3 ммоль) при 70°C в атмосфере азота. Конечную смесь перемешивают в течение 12 ч при 70°C, затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь гасят ледяной водой. К вышеупомянутой смеси добавляют NaOH (5 М, 30 мл). Конечную смесь перемешивают в течение дополнительных 30 мин при 70°C, затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (20 мл×3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором (60 мл), высушивают над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи C18 хроматографии, элюируют при помощи ацетонитрил/вода (содержащего 0,05% ТФУК) (0:1 - 3:7) с получением соединения, указанного в названии изобретения (240 мг, 43%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 242,0.

Этап 12: 6-бром-8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



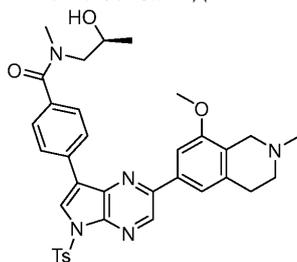
К перемешанному раствору 6-бром-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин; трифторуксусная кислоты (220 мг, 0,620 ммоль), HOAc (0,01 мл, 0,173 ммоль) и формалину (37%, 104 мг, 1,28 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют NaBH_3CN (85 мг, 1,28 ммоль) по частям при 0°C. Конечную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрируют под вакуумом. Остаток очищают при помощи C18 хроматографии, элюируют при помощи ацетонитрила/воды (содержащих 0,1% NH_4HCO_3) (1:1 - 8:2) с получением соединения, указанного в названии изобретения (90 мг, 57%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 256,0.

Этап 13: 8-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



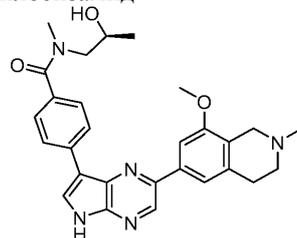
Соединение, указанное в названии изобретения (210 мг, 81%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 2 из 6-бром-8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и BPD. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 304,1.

Этап 14: (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-метилбензамид



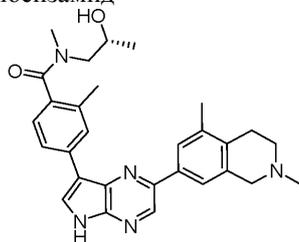
Соединение, указанное в названии изобретения (62 мг, 64%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из 8-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и (S)-4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 640,5.

Этап 15: (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-метилбензамид

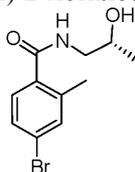


Пример 3 (18 мг, 41%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-метилбензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42-8,37 (m, 2H), 7,60 (d, $J=10,7$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,07-3,83 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,31-3,12 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,18-0,75 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 486,5.

Пример 4: (R)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид

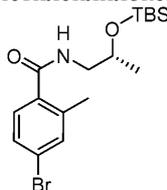


Этап 1: (R)-4-бром-N-(2-гидроксипропил)-2-метилбензамид



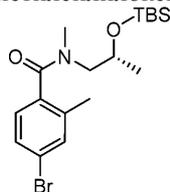
Соединение, указанное в названии изобретения (24,5 г, 97%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 3 из 4-бром-2-метилбензойной кислоты и (R)-1-аминопропан-2-ола. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 272,0.

Этап 2: (R)-4-бром-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)-2-метилбензамид



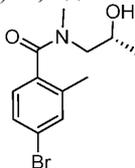
Соединение, указанное в названии изобретения (48,00 г, неочищенный), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 3 из (R)-4-бром-N-(2-гидроксипропил)-2-метилбензамида. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 386,1.

Этап 3: (R)-4-бром-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)-N,2-диметилбензамид



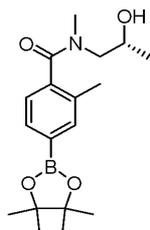
Соединение, указанное в названии изобретения (32,9 г, 91% после 2 этапов), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 3 из (R)-4-бром-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)-2-метилбензамида. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 399,9.

Этап 4: (R)-4-бром-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид



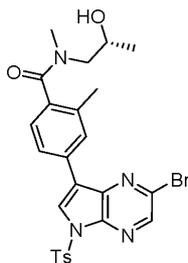
Соединение, указанное в названии изобретения (21,0 г, 80%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 3 из (R)-4-бром-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)-N,2-диметилбензамида. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 286,1.

Этап 5: (R)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



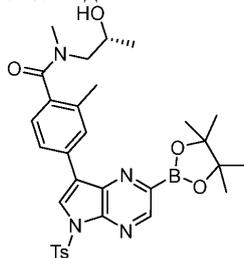
Соединение, указанное в названии изобретения (11,5 г, 24%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 3 из (R)-4-бром-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамида и BPD. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 334,2$.

Этап 6: (R)-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид



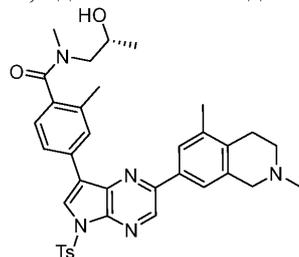
Соединение, указанное в названии изобретения (170 мг, 51%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из (R)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида и 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 557,2$.

Этап 7: (R)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)бензамид



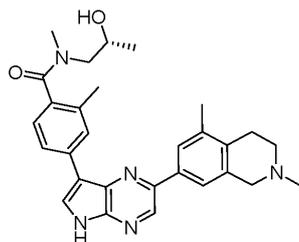
Соединение, указанное в названии изобретения (100 мг, 71%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 1 из (R)-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамида и BPD. ЖХ-МС $(M-pin)^+ = 523,3$.

Этап 8: (R)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид



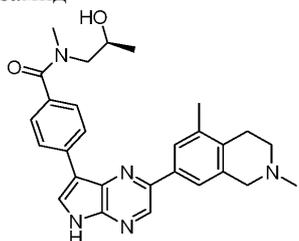
Соединение, указанное в названии изобретения (40 мг, 32%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из (R)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)бензамида и 7-бром-2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 638,5$.

Этап 9: (R)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид

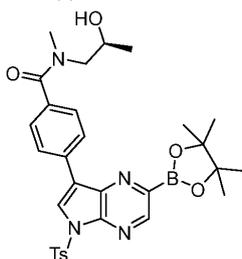


Пример 4 (5 мг, 12%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (R)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,26 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,06-3,75 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,79-2,69 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 6H), 1,18-0,86 (m, 3H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 484,5.

Пример 5: (S)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамид

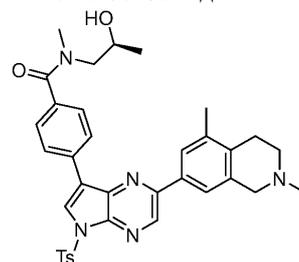


Этап 1: (S)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамид



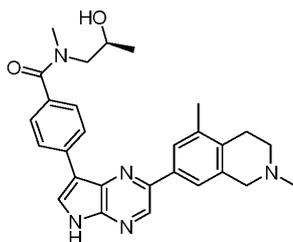
Соединение, указанное в названии изобретения (71 мг, 83%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 1 из (S)-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамида и BPD. ЖХ-МС ($M-pin$) $^+$ = 509,4.

Этап 2: (S)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамид



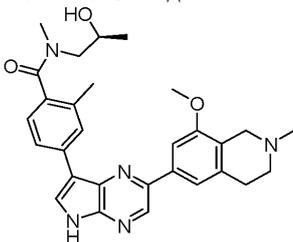
Соединение, указанное в названии изобретения (150 мг, 50%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из (S)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамида и 7-бром-2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 624,5.

Этап 3: (S)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамид

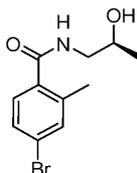


Пример 5 (4,5 мг, 4,5%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (S)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,37 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,41-8,34 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,04-3,87 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,79-2,72 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,18-0,88 (m, 3H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 470,5.

Пример 6: (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,2-диметилбензамид

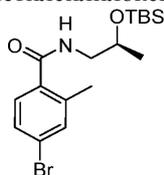


Этап 1: (S)-4-бром-N-(2-гидроксипропил)-2-метилбензамид



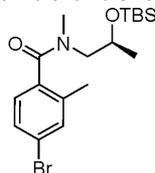
Соединение, указанное в названии изобретения (14,0 г, 97%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 3 из (S)-1-аминопропан-2-ола и 3-бром-5-метилбензойной кислоты. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 272,3.

Этап 2: (S)-4-бром-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)-2-метилбензамид



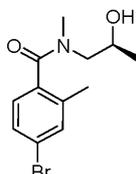
Соединение, указанное в названии изобретения (21,8 г, 89%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 3 из (S)-4-бром-N-(2-гидроксипропил)-2-метилбензамида и ТБССl. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 386,2.

Этап 3: (S)-4-бром-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)-N,2-диметилбензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (13,1 г, 61%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 3 из (S)-4-бром-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)-2-метилбензамида и MeI. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 400,2.

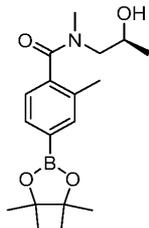
Этап 4: (S)-4-бром-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (6,36 г, 81%), получают способом, аналогичным та-

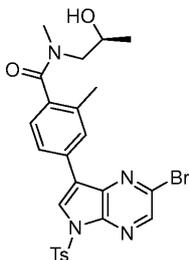
ковому в этапе 4 примера 3 из (S)-4-бром-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)-N,2-диметилбензамида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 286,2.

Этап 5: (S)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



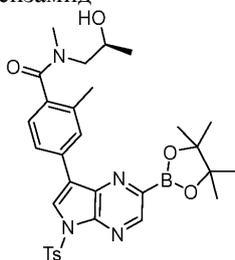
Соединение, указанное в названии изобретения (7,78 г, 64%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 3 из (S)-4-бром-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамида и BPD. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 334,4.

Этап 6: (S)-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид



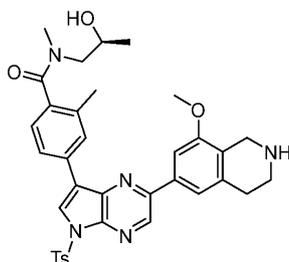
Соединение, указанное в названии изобретения (495 мг, 34%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из (S)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида и 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 557,1.

Этап 7: (S)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамид



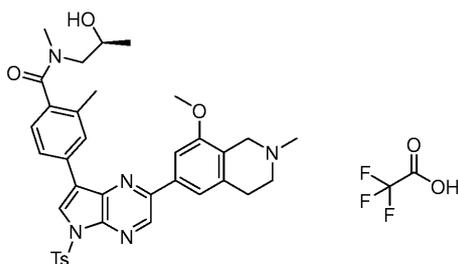
Соединение, указанное в названии изобретения (330 мг, 60%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 1 из (S)-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамида и BPD. ЖХ-МС (M-pin)⁺ = 523,2.

Этап 8: (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,2-диметилбензамид



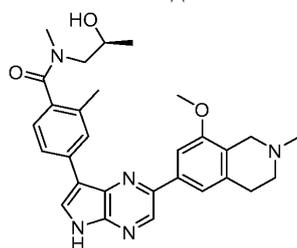
Соединение, указанное в названии изобретения (203 мг, 59%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из (S)-7-(4-((2-гидроксипропил)(метил)карбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-илбороновой кислоты и 6-бром-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина; трифторуксусной кислоты. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 640,7.

Этап 9: (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,2-диметилбензамид; трифторуксусная кислота



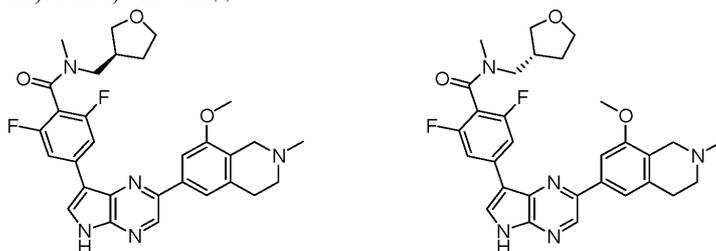
К перемешанному раствору (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,2-диметилбензамида (250 мг, 0,391 ммоль) и формалина (30%, 63 мг, 0,63 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют HOAc (1 капля) и NaBH₃CN (39 мг, 0,63 ммоль) при комнатной температуре под N₂. Спустя 2 ч реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи C18 хроматографии, элюируют при помощи ацетонитрил/вода (содержащих 0,05% ТФУК) (0:1 - 3:7) с получением соединения, указанного в названии изобретения (194 мг, 65%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 654,5.

Этап 10: (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,2-диметилбензамид

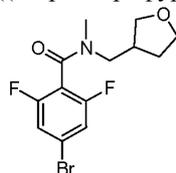


Пример 6 (37 мг, 32%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,2-диметилбензамида; трифторуксусной кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,2 Гц, 1H), 8,19-8,09 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,06-3,76 (m, 4H), 3,57-3,46 (m, 3H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 3H), 1,18-0,84 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 500,3.

Пример 7A/7B: (S)-2,6-дифтор-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид и (R)-2,6-дифтор-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид

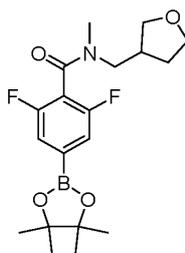


Этап 1: 4-бром-2,6-дифтор-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



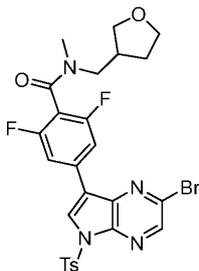
Соединение, указанное в названии изобретения (1,47 г, 56%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 3 из 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты и N-метил((тетрагидрофуран-3-ил)метанамин. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 334,0.

Этап 2: 2,6-дифтор-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



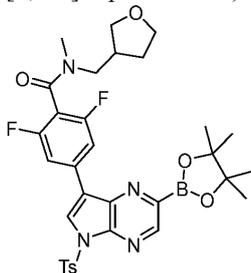
Соединение, указанное в названии изобретения (0,90 г, 54%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 3 из 4-бром-2,6-дифтор-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида и BPD. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 382,2.

Этап 3: 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2,6-дифтор-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



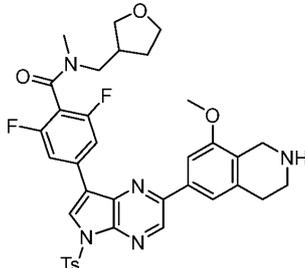
Соединение, указанное в названии изобретения (47 мг, 76%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из 2,6-дифтор-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида и 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 605,2.

Этап 4: 2,6-дифтор-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)бензамид



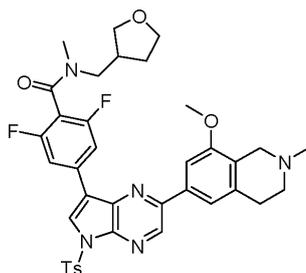
Соединение, указанное в названии изобретения (131 мг, 32%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 1 из 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2,6-дифтор-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида и BPD. ЖХ-МС (M-pin)⁺ = 571,4.

Этап 5: 2,6-дифтор-4-(2-(8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



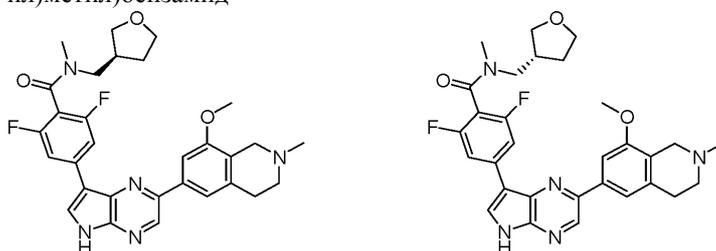
Соединение, указанное в названии изобретения (66 мг, 87%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из 2,6-дифтор-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)бензамида и 6-бром-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина; трифторуксусной кислоты. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 688,5.

Этап 6: 2,6-дифтор-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (67 мг, 87%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 6 из 2,6-дифтор-4-(2-(8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида и формалина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 702,4.

Этап 7: (S)-2,6-дифтор-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид и (R)-2,6-дифтор-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид

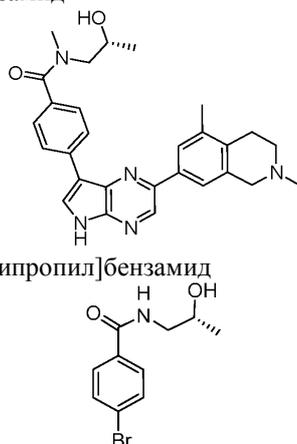


Пример 7А/7В получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из 2,6-дифтор-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида. 2 изомерных продукта идентифицируют за счет хиральной-ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка, Repaired IC, 0,46×10 см, 5,0 мкм. Мобильная фаза: (Гексан : ДХМ = 3:1) (0,2% изопропиламин) в ИПС, 70% изократический, 15 мин; детектор, УФ 254 нм.

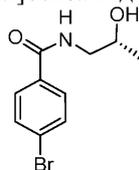
Пример 7А: (4 мг, 4%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28-8,25 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,47 (m, 5H), 3,46 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,06-2,87 (m, 5H), 2,72-2,54 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,04-1,85 (m, 1H), 1,69-1,33 (m, 1H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 548,4. tR=2,83 м при вышеупомянутых условиях хиральной-ВЭЖХ.

Пример 7В: (4 мг, 4%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28-8,25 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,47 (m, 5H), 3,46 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,06-2,87 (m, 5H), 2,72-2,54 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,04-1,85 (m, 1H), 1,69-1,33 (m, 1H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 548,4. tR=3,86 м при вышеупомянутых условиях хиральной ВЭЖХ.

Пример 8: (R)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамид

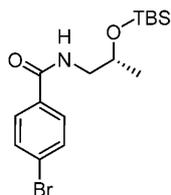


Этап 1: 4-бром-N-[(2R)-2-гидроксипропил]бензамид



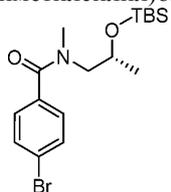
Соединение, указанное в названии изобретения (4,63 г, 67%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 3 из 4-бромбензойной кислоты и (2R)-1-аминопропан-2-ола. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 258,1.

Этап 2: 4-бром-N-[(2R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]бензамид



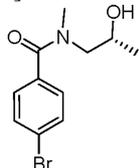
Соединение, указанное в названии изобретения (12,14 г, 60%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 3 из 4-бром-N-[(2R)-2-гидроксипропил]бензамида и ТБССl. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 372,3.

Этап 3: 4-бром-N-[(2R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]-N-метилбензамид



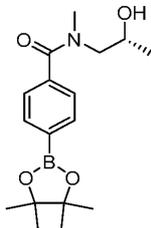
Соединение, указанное в названии изобретения (9,79 г, 53%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 3 из 4-бром-N-[(2R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]бензамид и MeI. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 386,1.

Этап 4: 4-бром-N-[(2R)-2-гидроксипропил]-N-метилбензамид



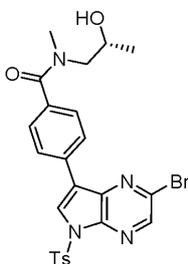
Соединение, указанное в названии изобретения (5,48 г, 70%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 3 из 4-бром-N-[(2R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]-N-метилбензамид. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 212,0.

Этап 5: (R)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



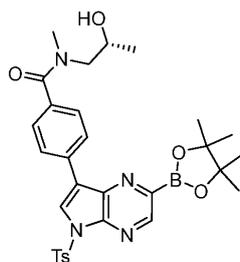
Соединение, указанное в названии изобретения (3,75 г, 47%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 3 из 4-бром-N-[(2R)-2-гидроксипропил]-N-метилбензамида и BPD. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 320,1.

Этап 6: (R)-4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамид



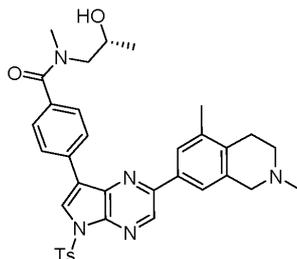
Соединение, указанное в названии изобретения (488 мг, 52%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из (R)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида и 2-бром-7-йод-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 543,2.

Этап 7: (R)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)бензамид



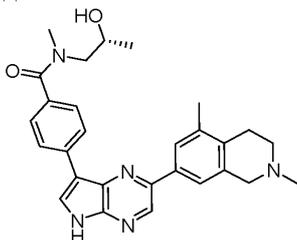
Соединение, указанное в названии изобретения (200 мг, неочищенный), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 1 из (R)-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамида и BPD. ЖХ-МС (M-pin)⁺ = 509,2.

Этап 8: (R)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамид



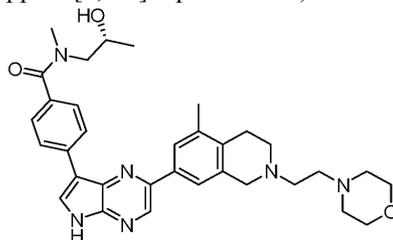
Соединение, указанное в названии изобретения (50 мг, 22 % после 2 этапов), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из (R)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)бензамида и 7-бром-2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 624,5.

Этап 9: (R)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамид

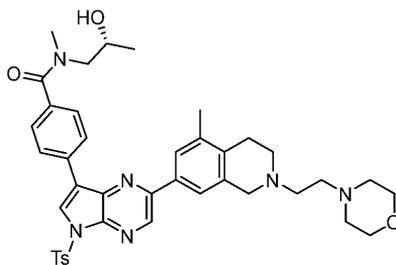


Пример 8 (15 мг, 20%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (R)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,38 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,41-8,35 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,06-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,20-0,86 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 470,5.

Пример 9: (R)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)бензамид

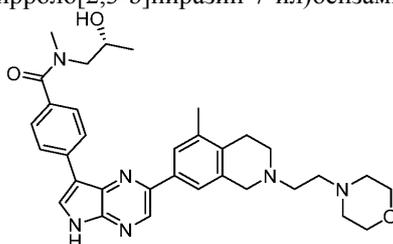


Этап 1: (R)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)бензамид



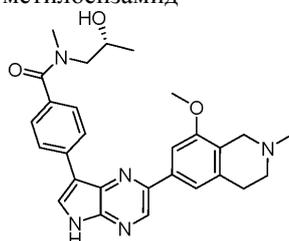
Соединение, указанное в названии изобретения (81 мг, 33%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из (R)-4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензамида и 4-(2-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)морфолина. ЖХ-МС(M+H)⁺ = 723,1.

Этап 2: (R)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)бензамид

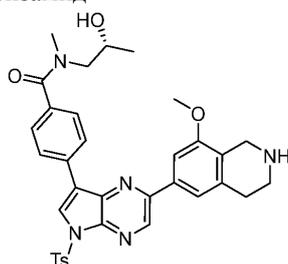


Пример 9 (8 мг, 12%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (R)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)бензамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, J=7,9 Гц, 3H), 4,85 (s, 1H), 4,05-3,83 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 5H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,84-2,54 (m, 5H), 2,48-2,43 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,28-1,19 (m, 1H), 1,18-0,89 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 569,1.

Пример 10: (R)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N-метилбензамид

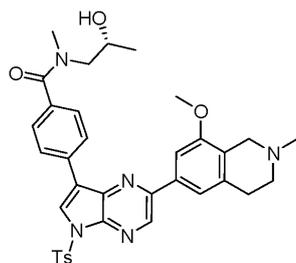


Этап 1: (R)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N-метилбензамид



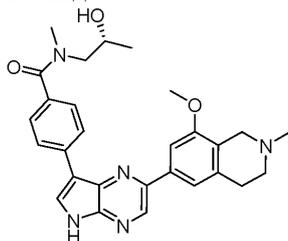
Соединение, указанное в названии изобретения (33 мг, 22%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из (R)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)бензамида и 6-бром-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина; трифторуксусной кислоты. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 626,3.

Этап 2: (R)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N-метилбензамид



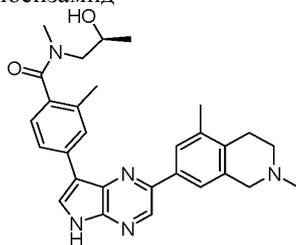
Соединение, указанное в названии изобретения (25 мг, 83%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 6 из (R)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метилбензамид и формалин. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 640,4.

Этап 3: (R)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метилбензамид

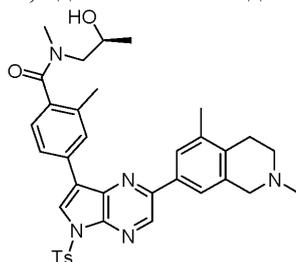


Пример 10 (6 мг, 36%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (R)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метилбензамид. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42-8,36 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,35-3,12 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,19-0,85 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 486,4.

Пример 11: (S)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид

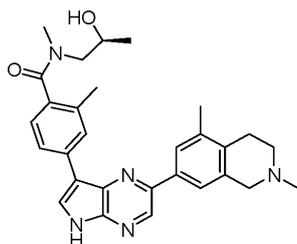


Этап 1: (S)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид



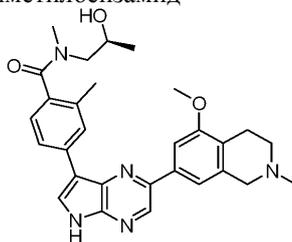
Соединение, указанное в названии изобретения (87 мг, 32%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из (S)-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамида и 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 638,5.

Этап 2: (S)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид

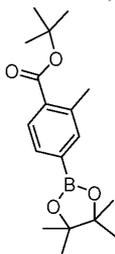


Пример 11: (16 мг, 29%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (S)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N,2-диметилбензамид. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,28-8,17 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,91-2,79 (m, 6H), 2,35-2,28 (m, 6H), 1,18-0,83 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 484,5.

Пример 12: (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,2-диметилбензамид

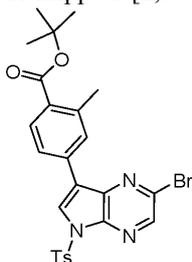


Этап 1: трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат



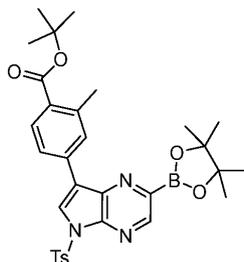
Соединение, указанное в названии изобретения (1,1 г, 81%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 3 из трет-бутил-4-бром-2-метилбензоата и BPD. ЖХ-МС (M-t-Bu) $^+$ = 263,2.

Этап 2: трет-бутил-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2-метилбензоат



Соединение, указанное в названии изобретения (1123 мг, 72%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразина и трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 542,1.

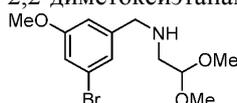
Этап 3: трет-бутил-2-метил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)бензоат



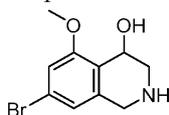
Соединение, указанное в названии изобретения (136 мг, 76%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 1 из трет-бутил-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2-

метилбензоата и BPD. ЖХ-МС (M-pin)⁺ = 508,3.

Этап 4: N-(3-бром-5-метоксибензил)-2,2-диметоксиэтанамин

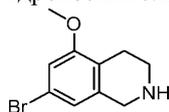


К раствору 2,2-диметоксиэтанамин (1,09 г, 10,4 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляют 3-бром-5-метоксибензальдегид (2,04 г, 9,50 ммоль) при комнатной температуре. Конечную смесь перемешивают в течение 15 ч при 120°C в атмосфере азота, затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем растворяют в MeOH (15 мл). Смесь охлаждают на водяной бане и добавляют NaBH₄ (4,18 мг, 110 ммоль) по частям в течение 10 мин. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры. Спустя 5 ч реакционную смесь гасят ледяной водой (20 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы комбинируют, промывают соевым раствором и высушивают над Na₂SO₄. Растворитель концентрируют при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии изобретения (2,80 г, неочищенный). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 304,4. Этап 5: 7-бром-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ол



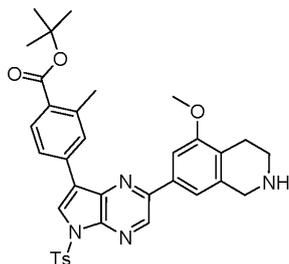
Смесь N-(3-бром-5-метоксибензил)-2,2-диметоксиэтанамин (2,80 г, с этапа 4) в HCl (6 M, 6,0 мл) перемешивают в течение 16 ч при 40°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи преп-ВЭЖХ для получения соединения, указанного в названии изобретения (108 мг, 5% после 2 этапов). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 258,1.

Этап 6: 7-бром-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



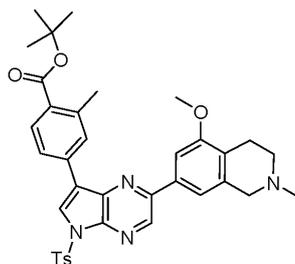
К перемешанной смеси 7-бром-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола (100 мг, 0,38 ммоль) и триэтилсилана (1,00 мл, 8,6 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют ТФУК (0,50 мл, 4,4 ммоль) по капле при комнатной температуре в атмосфере азота. Конечную смесь перемешивают в течение 48 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяют между EtOAc (30 мл) и насыщенным NaHCO₃ (30 мл). Комбинированный органический слой разделяют, высушивают над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи C18 хроматографии, элюируют при помощи MeCN в 0,05% водном растворе NH₄HCO₃ (45% -70%) с получением соединения, указанного в названии изобретения (75 мг, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,92 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,82-3,74 (m, 5H), 2,90 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,77 (s, 1H), 2,43 (t, J=6,0 Гц, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 242,1.

Этап 7: трет-бутил-4-(2-(5-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-2-метилбензоат



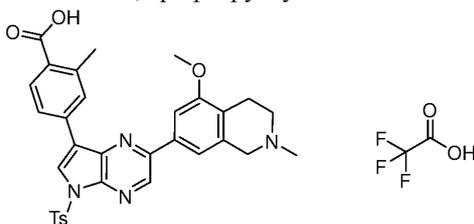
Соединение, указанное в названии изобретения (50 мг, 49%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из трет-бутил-2-метил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)бензоата и 7-бром-5-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 625,4.

Этап 8: трет-бутил-4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-2-метилбензоат



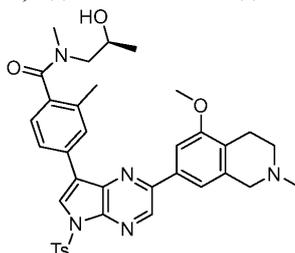
Соединение, указанное в названии изобретения (43 мг, 47%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 6 из трет-бутил-4-(2-(5-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2-метилбензоата и формалина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 639,4.

Этап 9: 4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2-метилбензойная кислота; трифторуксусная кислота



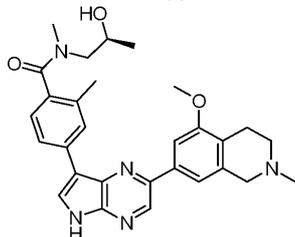
К раствору трет-бутил-4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2-метилбензоата (51 мг, 0,076 ммоль, 1,00 экв, 95%) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФУК (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре, затем концентрируют при пониженном давлении для получения соединения, указанного в названии изобретения (37 мг, 70%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 583,3.

Этап 10: (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,2-диметилбензамид



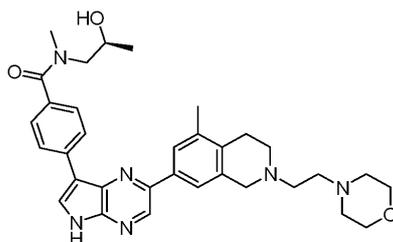
Соединение, указанное в названии изобретения (33 мг, 89%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 3 из 4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2-метилбензойной кислоты; трифторуксусной кислоты и (S)-1-(метиламино)пропан-2-ол. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 654,4.

Этап 11: (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,2-диметилбензамид

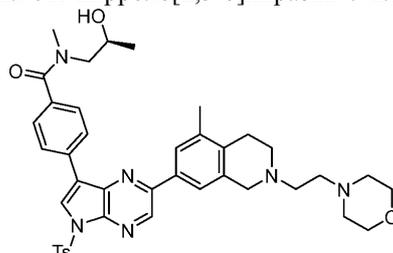


Пример 12 (13 мг, 43%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (S)-N-(2-гидроксипропил)-4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,2-диметилбензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 8,95 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,48 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,36 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,06-3,72 (m, 4H), 3,64-3,48 (m, 3H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 3H), 1,18-0,83 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 500,5.

Пример 13: (S)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)бензамид

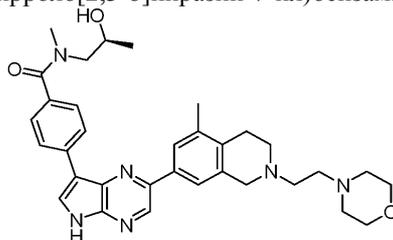


Этап 1: (S)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамид



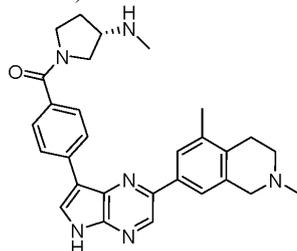
Соединение, указанное в названии изобретения (64 мг, 43%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из 4-(2-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)морфолина и (S)-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидроксипропил)-N-метилбензида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 723,4.

Этап 2: (S)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамид

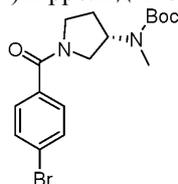


Пример 13 (17 мг, 36%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (S)-N-(2-гидроксипропил)-N-метил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,07-3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,63-3,46 (m, 5H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 3H), 2,81-2,71 (m, 4H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,16-0,90 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 569,3.

Пример 14: (S)-(4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанон

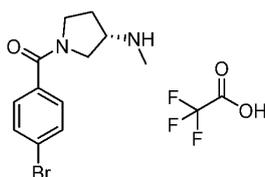


Этап 1: (S)-трет-бутил-1-(4-бромбензоил)пирролидин-3-ил(метил)карбамат



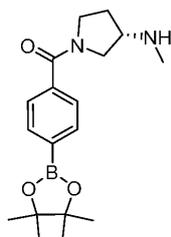
Соединение, указанное в названии изобретения (1,40 г, 73%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 3 из (S)-трет-бутилметил(пирролидин-3-ил)карбамата и 4-бромбензойной кислоты. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 383,2.

Этап 2: (S)-(4-бромфенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанон; трифторуксусная кислота



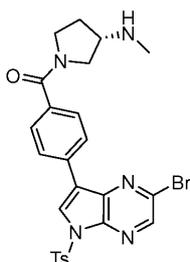
Соединение, указанное в названии изобретения (1,01 г, 97%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 12 из (S)-трет-бутил-1-(4-бромбензоил)пирролидин-3-ил(метил)карбамата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 283,1.

Этап 3: (S)-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанон



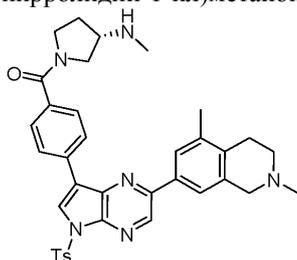
Соединение, указанное в названии изобретения (881 мг, 75%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 3 из (S)-(4-бромфенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанона; трифторуксусной кислоты и BPD. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 331,3.

Этап 4: (S)-(4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанон



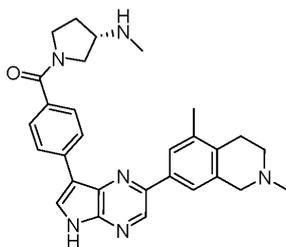
Соединение, указанное в названии изобретения (858 мг, 61%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из (S)-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанона и 2-бром-7-йод-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 554,3.

Этап 5: (S)-(4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанон



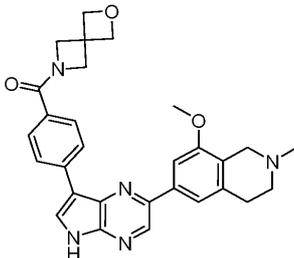
Соединение, указанное в названии изобретения (167 мг, 73%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из (S)-(4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанона и 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 635,5.

Этап 6: (S)-(4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанон

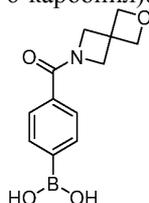


Пример 14 (18 мг, 13%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (S)-(4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанона. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42-8,36 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 3,70-3,55 (m, 4H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,36-2,20 (m, 6H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 481,4.

Пример 15: (4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон

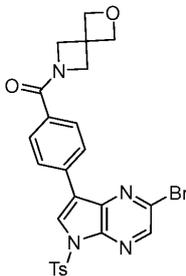


Этап 1: (4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)фенил)бороновой кислоты



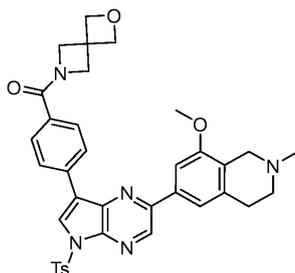
К раствору 4-борнобензойной кислоты (3,32 г, 19,0 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0°C добавляют НАТУ (10,8 г, 28,5 ммоль), DIPEA (7,37 г, 57,0 ммоль) и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (1,98 г, 19,0 ммоль). Полученную смесь нагревают до комнатной температуры. Спустя 16 ч смесь концентрируют под вакуумом, затем разбавляют водой (50 мл). Осадок собирают посредством фильтрации и твердое вещество промывают водой (30 мл \times 2) с получением соединения, указанного в названии изобретения (4,7 г, 97%). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 248,1.

Этап 2: (4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон



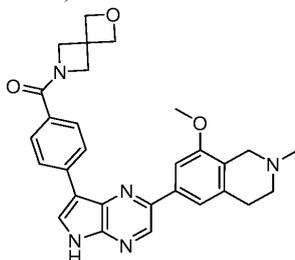
Соединение, указанное в названии изобретения (350 мг, 76%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина и (4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)фенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 553,1.

Этап 3: (4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон



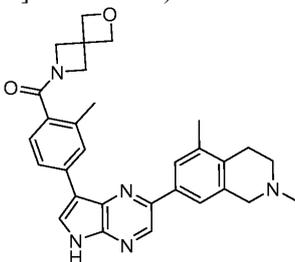
Соединение, указанное в названии изобретения (74 мг, 34%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из 8-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и (4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанона. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 650,4.

Этап 4: (4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон

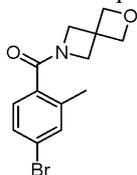


Пример 15 (3 мг, 5%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанона. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,72 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,41 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 496,4.

Пример 16: (4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-2-метилфенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон

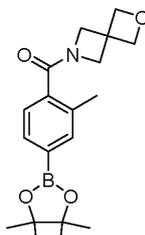


Этап 1: 6-(4-бром-2-метилбензоил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



Соединение, указанное в названии изобретения (250 мг, 78%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 3 из 4-бром-2-метилбензойной кислоты и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 296,0.

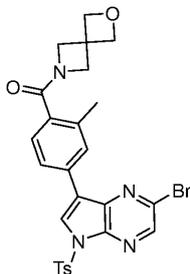
Этап 2: (2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон



Соединение, указанное в названии изобретения (200 мг, 67%), получают способом, аналогичным

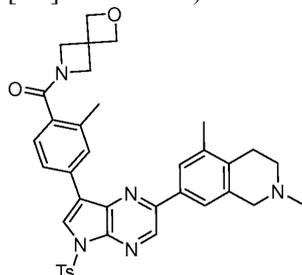
таковому в этапе 5 примера 3 из 6-(4-бром-2-метилбензил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана и BPD. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 344,2.

Этап 3: (4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-2-метилфенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон



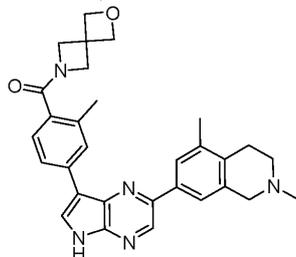
Соединение, указанное в названии изобретения (185 мг, 67%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из (2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанона и 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 567,1.

Этап 4: (4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-2-метилфенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон



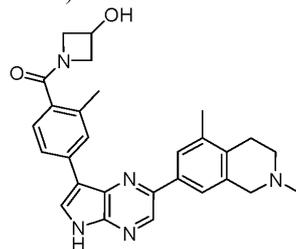
Соединение, указанное в названии изобретения (91 мг, 30%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из (4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-2-метилфенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанона и 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 648,3.

Этап 5: (4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-2-метилфенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон

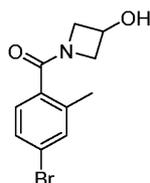


Пример 16 (23 мг, 33%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-2-метилфенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанона. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,27-8,17 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 6H), 2,32 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 494,5.

Пример 17: (4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-2-метилфенил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон

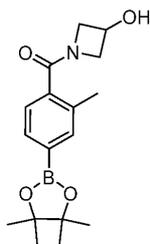


Этап 1: (4-бром-2-метилфенил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон



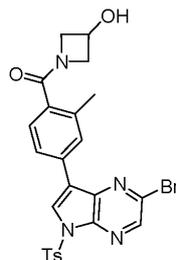
Соединение, указанное в названии изобретения (750 мг, 61%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 3 из 4-бром-2-метилбензойной кислоты и азетидин-3-ол-гидрохлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 270,0$.

Этап 2: (3-гидроксиазетидин-1-ил)(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанон



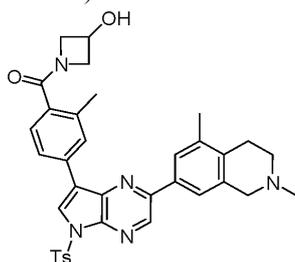
Соединение, указанное в названии изобретения (150 мг, 37%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 3 из (4-бром-2-метилфенил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона и BPD. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 318,3$.

Этап 3: (4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2-метилфенил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон



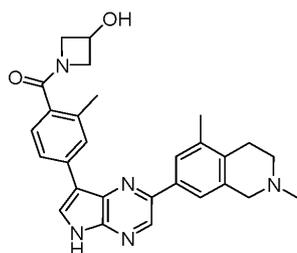
Соединение, указанное в названии изобретения (854 мг, 75%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из (3-гидроксиазетидин-1-ил)(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанона и 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 541,2$.

Этап 4: ((4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2-метилфенил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон



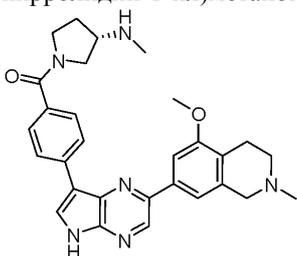
Соединение, указанное в названии изобретения (60 мг, 36%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина и (4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2-метилфенил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 622,3$.

Этап 5: ((4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-2-метилфенил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон

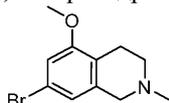


Пример 17 (9 мг, 20%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-2-метилфенил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,27-8,17 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,80-5,74 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 6H), 2,31 (s, 3H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 468,5.

Пример 18: (S)-(4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанон

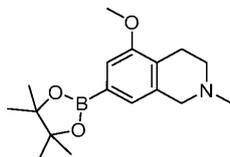


Этап 1: 7-бром-5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



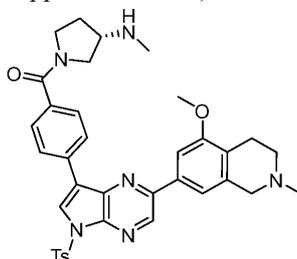
Соединение, указанное в названии изобретения (600 мг, 99%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 8 примера 1 из 7-бром-5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 256,0.

Этап 2: 5-метокси-2-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



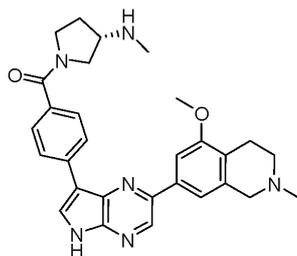
Соединение, указанное в названии изобретения (705 мг, 99%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 2 из 7-бром-5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 304,2.

Этап 3: (S)-(4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанон



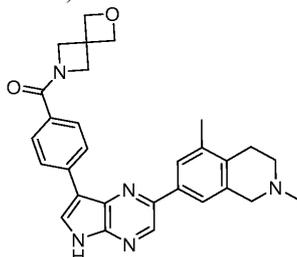
Соединение, указанное в названии изобретения (62 мг, 24%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из (S)-(4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанона и 5-метокси-2-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 651,6.

Этап 4: (S)-(4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанон

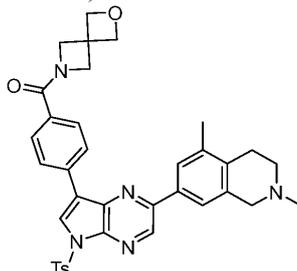


Пример 18 (9 мг, 13%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (S)-(4-(2-(5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)фенил)(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)метанона. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,54-3,42 (m, 3H), 3,30-3,07 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33-2,16 (m, 3H), 2,05-1,88 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 497,5.

Пример 19: (4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон

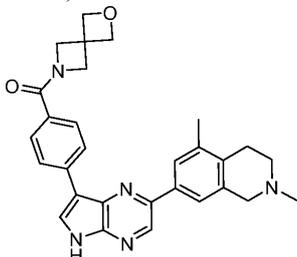


Этап 1: (4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон



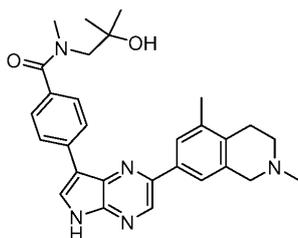
Соединение, указанное в названии изобретения (78 мг, 56%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из (4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанона и 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 634,5.

Этап 2: (4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон

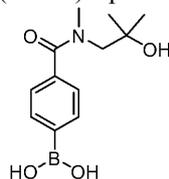


Пример 19 (8 мг, 10%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)фенил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанона. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44-8,38 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 4,71 (s, 4H), 4,57 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 480,4.

Пример 20: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамид

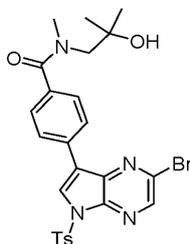


Этап 1: 4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)карбамоил)фенилбороновая кислота



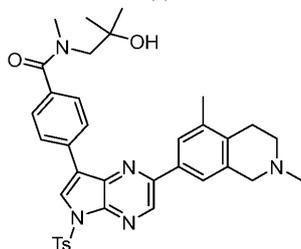
Соединение, указанное в названии изобретения (415 мг, 45%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 15 из 2-метил-1-(метиламино)пропан-2-ола и 4-борнобензойной кислоты. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 252,2.

Этап 2: 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамид



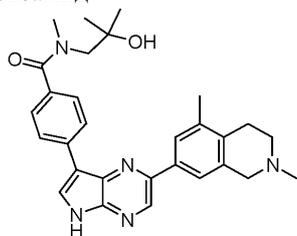
Соединение, указанное в названии изобретения (241 мг, 32%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 1 из 4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)карбамоил)фенилбороновой кислоты и 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 557,2.

Этап 3: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамид



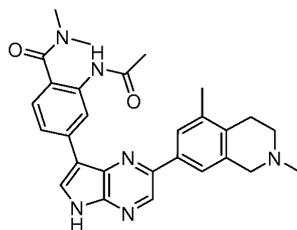
Соединение, указанное в названии изобретения (190 мг, 81%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамида и 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 638,4.

Этап 4: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамид

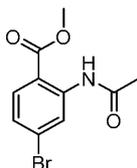


Пример 20 (34 мг, 29%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43-8,36 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 4,70-4,52 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,25-0,92 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 484,4.

Пример 21: 2-ацетиамидо-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-*N,N*-диметилбензамид

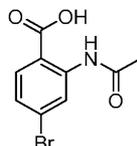


Этап 1: метил-2-ацетиамидо-4-бромбензоат



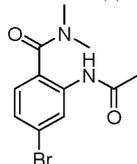
Соединение, указанное в названии изобретения (980 мг, 87%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 3 из метил-2-амино-4-бромбензоата и АсОН. ЖХ-МС (М+Н)⁺ = 272,0.

Этап 2: 2-ацетиамидо-4-бромбензойная кислота



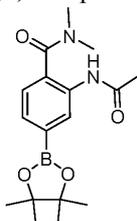
К раствору метил-2-ацетиамидо-4-бромбензоата (980 мг, 3,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воды (10 мл) добавляют моногидрат LiOH (302 мг, 7,2 ммоль) при комнатной температуре. Спустя 16 ч ТГФ выпаривают при пониженном давлении и реакционную смесь закисляют HCl (1 М) до pH=1. Твердое вещество собирают при помощи фильтрования и промывают водой (20 мл) с получением соединения, указанного в названии изобретения (850 мг, 92%). ЖХ-МС (М+Н)⁺ = 258,0.

Этап 3: 2-ацетиамидо-4-бром-*N,N*-диметилбензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (325 мг, 76%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 3 из 2-ацетиамидо-4-бромбензойной кислоты и диметиламингидрохлорида. ЖХ-МС (М+Н)⁺ = 285,1.

Этап 4: 2-ацетиамидо-*N,N*-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



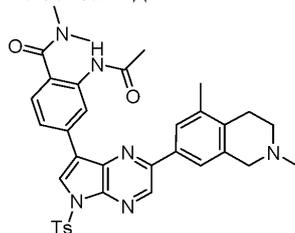
Соединение, указанное в названии изобретения (209 мг, 60%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 3 из 2-ацетиамидо-4-бром-*N,N*-диметилбензамида и BPD. ЖХ-МС (М+Н)⁺ = 333,3.

Этап 5: 2-ацетиамидо-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-*N,N*-диметилбензамид



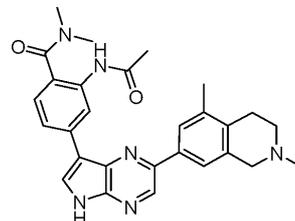
Соединение, указанное в названии изобретения (199 мг, 81%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из 2-ацетиамидо-*N,N*-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида и 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазина. ЖХ-МС (М+Н)⁺ = 556,1.

Этап 6: 2-ацетиамидо-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамид



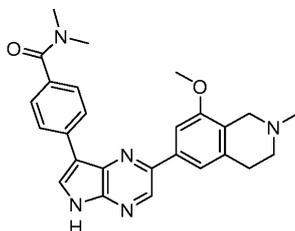
Соединение, указанное в названии изобретения (125 мг, 57%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из 2-ацетиамидо-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамида и 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 637,4.

Этап 7: 2-ацетиамидо-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамид

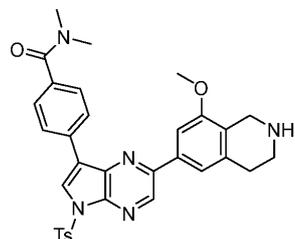


Пример 21 (25 мг, 27%) получают способом аналогичному в этапе 10 примера 1 из 2-ацетиамидо-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,06-2,86 (m, 6H), 2,78-2,65 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 483,4.

Пример 22: 4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамид

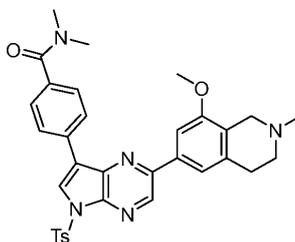


Этап 1: 4-(2-(8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамид



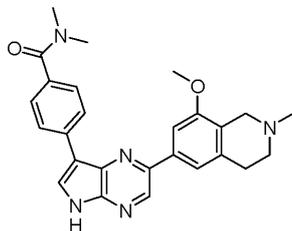
Соединение, указанное в названии изобретения (390 мг, 65%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из N,N-диметил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамида и 6-бром-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина; трифторуксусной кислоты. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 582,5.

Этап 2: 4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамид



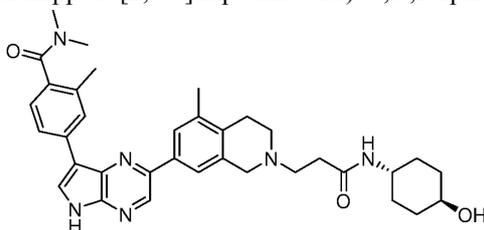
Соединение, указанное в названии изобретения (290 мг, 89%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 6 из 4-(2-(8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,N-диметилбензамида и формалина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 596,3.

Этап 3: 4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,N-диметилбензамид

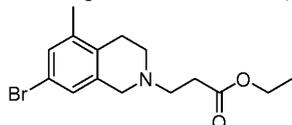


Пример 22 (36 мг, 19%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из 4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,N-диметилбензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,93 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,62 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 442,3.

Пример 23: 4-(2-(2-(3-((транс-4-гидроксициклогексил)амино)-3-оксoproпил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

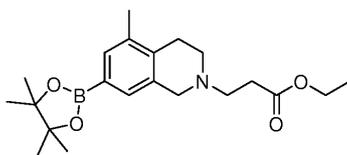


Этап 1: этил-3-(7-бром-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропаноат



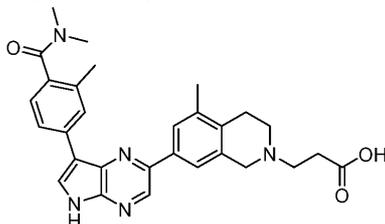
В 100 мл запаянную трубку добавляют 7-бром-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (4,5 г, 20 ммоль), этилакрилат (6,0 г, 60 ммоль) и EtOH (30 мл). Смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. Смесь концентрируют под вакуумом с получением соединения, указанного в названии изобретения (6,5 г, 99%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 325,9, 327,9.

Этап 2: этил-3-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропаноат



К раствору этил-3-(7-бром-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропаноата (6,5 г, 20 ммоль) и ВРД (6,0 г, 24 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляют KOAc (7,0 г, 71 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (730 мг, 1,0 ммоль) под N₂. Смесь перемешивают при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждают и разбавляют водой (100 мл), затем экстрагируют EtOAc (100 мл×3). Комбинированную органическую фазу промывают соевым раствором, высушивают над Na₂SO₄ и выпаривают под вакуумом. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи EtOAc/ПЭ (1:3) с получением соединения, указанного в названии изобретения (6,5 г, 87%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 374,1.

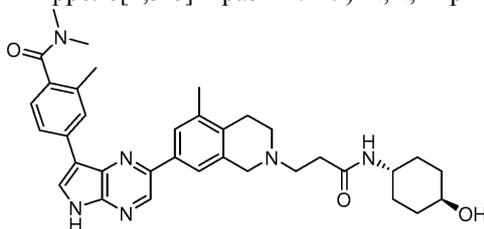
Этап 3: 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановая кислота



К раствору этил-3-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-

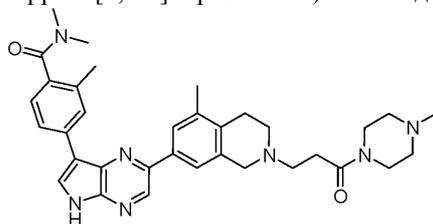
2-(1H-ил)пропаноата (3,2 г, 8,6 ммоль) 4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамида (4,3 г, 8,3 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (50 мл) добавляют K_2CO_3 (3,5 г, 25,4 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (310 мг, 0,40 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждают и разбавляют водой (50 мл). Твердое вещество отфильтровывают, и смесь нейтрализуют HCl (2 M) до pH 6. Осадок собирают посредством фильтрации с получением соединения, указанного в названии изобретения (4,2 г, 99%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 498,0.

Этап 4: 4-(2-(2-(3-((транс-4-гидроксициклогексил)амино)-3-оксипропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

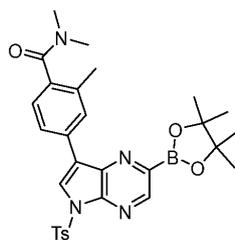


К раствору 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H-ил)пропановой кислоты (100 мг, 0,20 ммоль) и транс-4-аминоциклогексан-1-ола (35 мг, 0,30 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют Et_3N (100 мг, 1,0 ммоль) и $NATU$ (110 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляют водой (10 мл), экстрагируют $EtOAc$ (10 мл×3). Комбинированную органическую фазу промывают солевым раствором (10 мл×3), высушивают над Na_2SO_4 и выпаривают под вакуумом. Остаток очищают посредством преп-ТСХ, обрабатывают ДХМ/MeOH/25% водным NH_3 (100/10/0,5) для получения примера 23 (40 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,34 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,50 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,68 (brs, 2H), 3,46 (brs, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,73 (brs, 6H), 2,38 - 2,28 (m, 9H), 1,81-1,69 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, 4H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 595,5.

Пример 24: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-оксипропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)бензамид

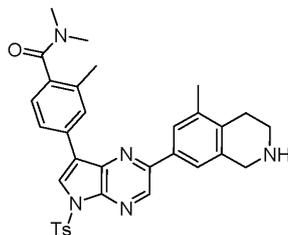


Этап 1: N,N,2-триметил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)бензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (2,3 мг, 97%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 1 из 4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамида и BPD. ЖХ-МС (M-pin)⁺ = 479,1.

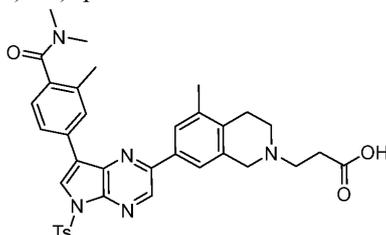
Этап 2: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)бензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (1,21 г, 58%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из N,N,2-триметил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)бензамида и 7-бром-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-

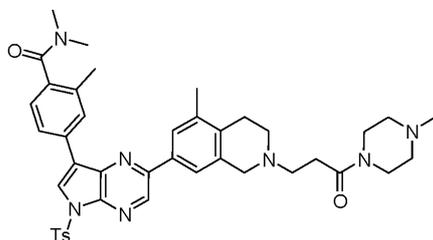
МС (M+H)⁺ = 580,3.

Этап 3: 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохиолин-2-(1H)-ил)пропановая кислота



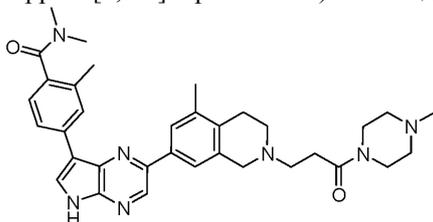
К смеси N,N,2-триметил-4-[2-(5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-(4-метилбензолсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил]бензамида (1,30 г, 2,08 ммоль), KI (364 мг, 2,08 ммоль) и Et₃N (666 мг, 6,25 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют по частям 3-бромпропионовую кислоту (537 мг, 3,33 ммоль) при комнатной температуре. Конечную смесь перемешивают в течение 3 ч, затем разбавляют водой (20 мл). Осадок собирают посредством фильтрации и промывают водой (10 мл×3) с получением соединения, указанного в названии изобретения (1,35 г, 90%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 652,2.

Этап 4: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)бензамид



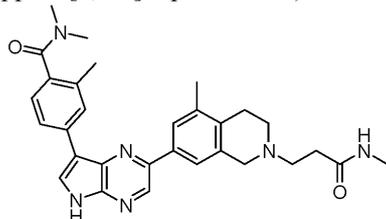
Соединение, указанное в названии изобретения (79 мг, 51%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохиолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и 1-метилпиперазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 734,3.

Этап 5: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)бензамид

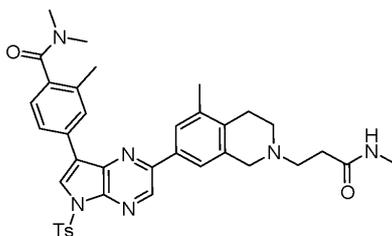


Пример 24 (21 мг, 37%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)бензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,52-3,42 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,81-2,70 (m, 6H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 8H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 580,3.

Пример 25: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-(метиламино)-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)бензамид

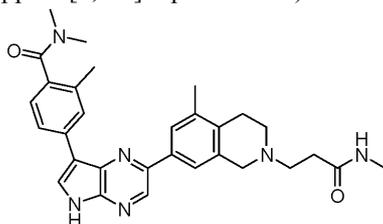


Этап 1: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-(метиламино)-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)



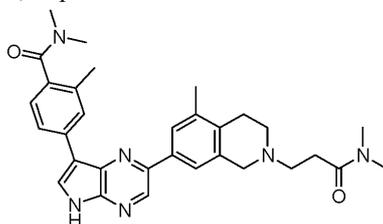
Соединение, указанное в названии изобретения (92 мг, 45%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и MeNH_2 . ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 665,0$.

Этап 2: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-(метиламино)-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)бензамид

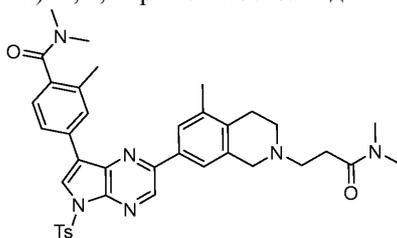


Пример 25 (8 мг, 16%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-(метиламино)-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)бензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77-2,69 (m, 6H), 2,58 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 2,37 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,33-2,28 (m, 6H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 511,0$.

Пример 26: 4-(2-(2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

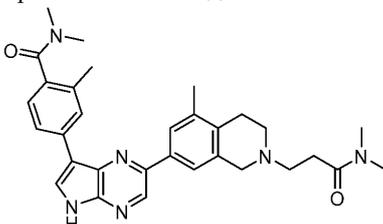


Этап 1: 4-(2-(2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (75 мг, 41%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и Me_2NH гидрохлорид. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 679,0$.

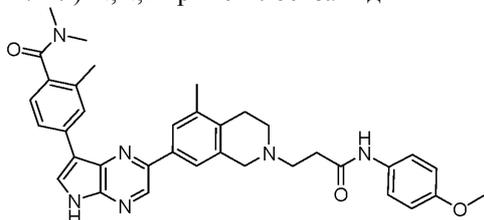
Этап 2: 4-(2-(2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



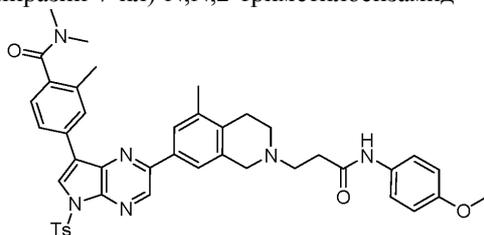
Пример 26 (10 мг, 12%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из 4-(2-

(2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,06-2,99 (m, 6H), 2,86-2,81 (m, 6H), 2,80-2,70 (m, 6H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 6H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 525,0.

Пример 27: 4-(2-(2-(3-(4-метоксифениламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

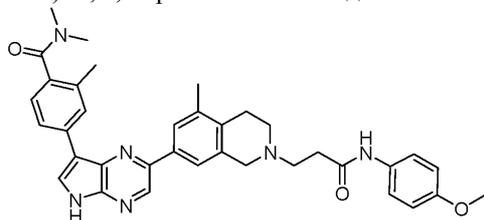


Этап 1: 4-(2-(2-(3-(4-метоксифениламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



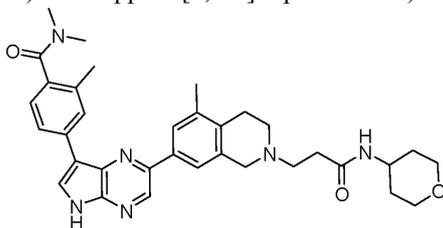
Соединение, указанное в названии изобретения (103 мг, 54%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и 4-метоксибензенамин. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 757,3.

Этап 2: 4-(2-(2-(3-(4-метоксифениламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

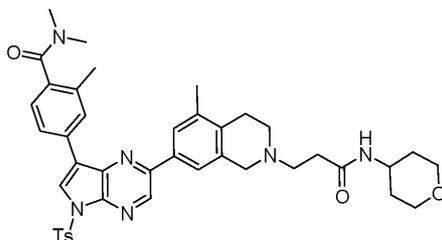


Пример 27 (35 мг, 42%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из 4-(2-(2-(3-(4-метоксифениламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,34 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,90-6,81 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,88-2,78 (m, 7H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 6H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 603,5.

Пример 28: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-оксо-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамид

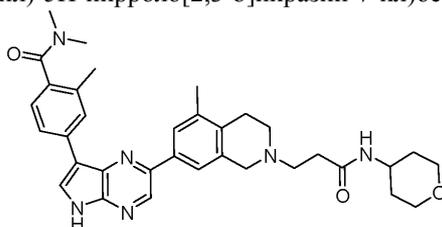


Этап 1: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-оксо-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамид



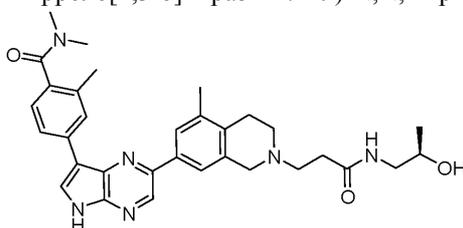
Соединение, указанное в названии изобретения (107 мг, 47%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и тетрагидро-2Н-пиран-4-амина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 735,3.

Этап 2: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-оксо-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)бензамид

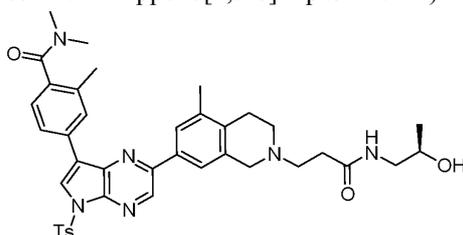


Пример 28 (30 мг, 37%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-оксо-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)бензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 7,97 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,83-3,70 (m, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79-2,70 (m, 6H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 6H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 581,3.

Пример 29: (R)-4-(2-(2-(3-(2-гидроксипропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

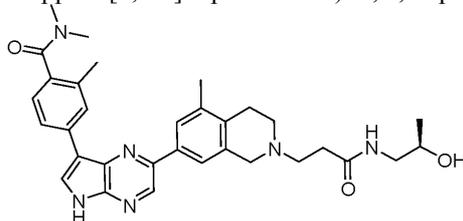


Этап 1: (R)-4-(2-(2-(3-(2-гидроксипропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



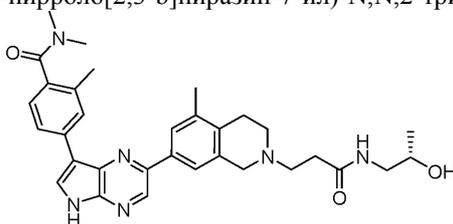
Соединение, указанное в названии изобретения (69 мг, 48%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и (R)-1-аминопропан-2-ола. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 709,4.

Этап 2: (R)-4-(2-(2-(3-(2-гидроксипропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

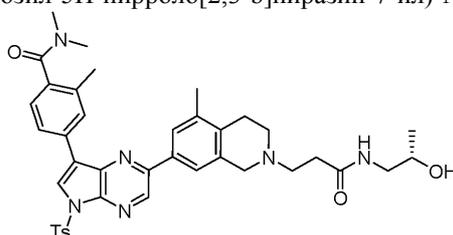


Пример 29 (20 мг, 23%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (R)-4-(2-(2-(3-(2-гидроксипропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 6H), 2,40 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,33-2,27 (m, 6H), 1,03-0,97 (m, 3H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 555,3.

Пример 30: (S)-4-(2-(2-(3-(2-гидроксипропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

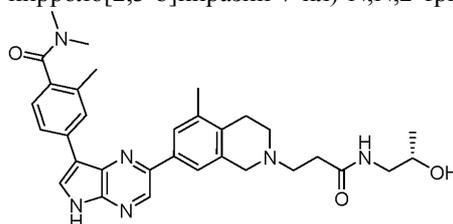


Этап 1: (S)-4-(2-(2-(3-(2-гидроксипропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



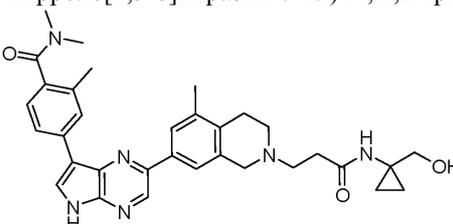
Соединение, указанное в названии изобретения (74 мг, 54%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и (S)-1-аминопропан-2-ола. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 709,6.

Этап 2: (S)-4-(2-(2-(3-(2-гидроксипропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

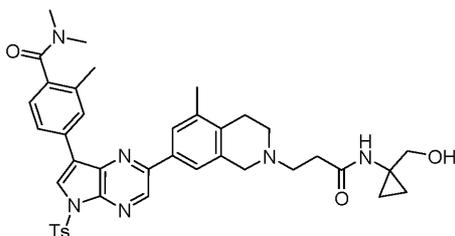


Пример 30 (11 мг, 18%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (S)-4-(2-(2-(3-(2-гидроксипропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,80-2,69 (m, 6H), 2,40 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,33-2,27 (m, 6H), 1,03-0,97 (m, 3H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 555,5.

Пример 31: 4-(2-(2-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

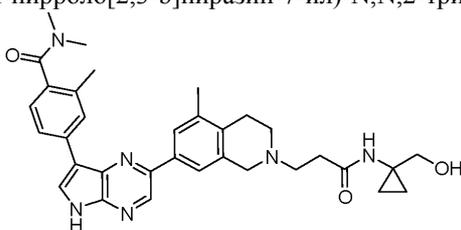


Этап 1: 4-(2-(2-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



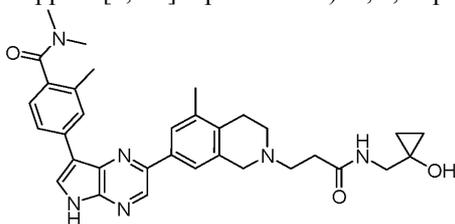
Соединение, указанное в названии изобретения (81 мг, 73%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и (1-аминоциклопропил)метанол. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 721,1.

Этап 2: 4-(2-(2-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

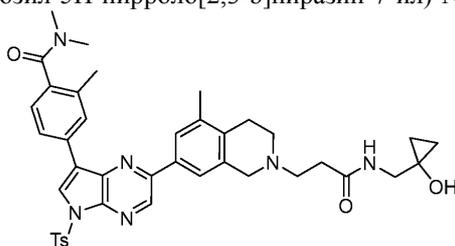


Пример 31 (35 мг, 40%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из 4-(2-(2-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27-8,19 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,75-2,71 (m, 6H), 2,37-2,28 (m, 8H), 0,69-0,58 (m, 2H), 0,61-0,50 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 567,3.

Пример 32: 4-(2-(2-(3-((1-гидроксициклопропил)метиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

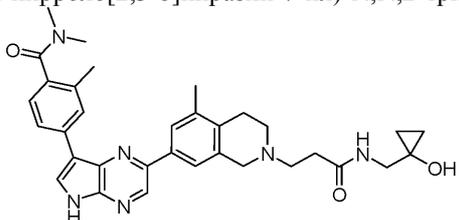


Этап 1: 4-(2-(2-(3-((1-гидроксициклопропил)метиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (106 мг, 52%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и 1-(аминометил)циклопропанол. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 721,6.

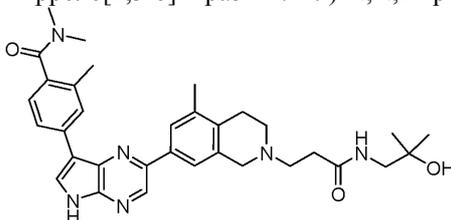
Этап 2: 4-(2-(2-(3-((1-гидроксициклопропил)метиламино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



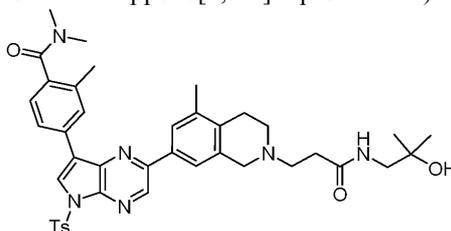
Пример 32 (34 мг, 47%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из 4-(2-

(2-(3-((1-гидроксициклопропил)метиламино)-3-оксoproпил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,20 (m, 2H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,22 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78-2,73 (m, 6H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 6H), 0,52-0,41 (m, 4H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 567,5.

Пример 33: 4-(2-(2-(3-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)-3-оксoproпил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

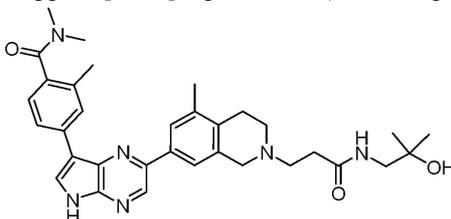


Этап 1: 4-(2-(2-(3-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)-3-оксoproпил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



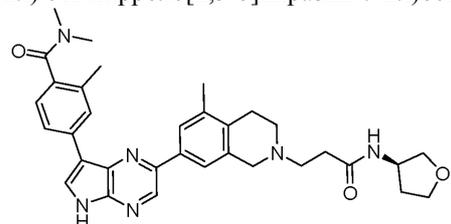
Соединение, указанное в названии изобретения (93 мг, 63%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и 1-амино-2-метилпропан-2-ола. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 723,4.

Этап 2: 4-(2-(2-(3-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)-3-оксoproпил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

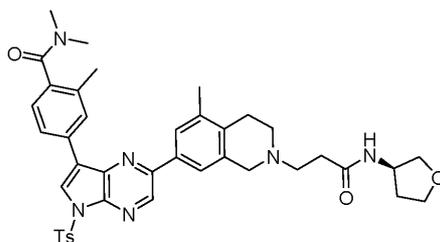


Пример 33 (29 мг, 31%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из 4-(2-(2-(3-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)-3-оксoproпил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,06-3,00 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,80-2,72 (m, 6H), 2,44 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,33-2,27 (m, 6H), 1,02 (s, 6H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 569,4.

Пример 34: (R)-N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-оксо-3-(тетрагидрофуран-3-иламино)пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамид

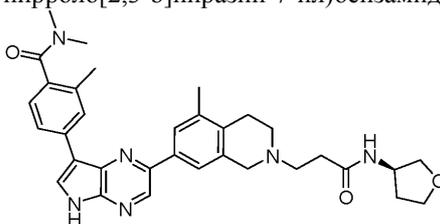


Этап 1: (R)-N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-оксо-3-(тетрагидрофуран-3-иламино)пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (103 мг, 51%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и (R)-тетрагидрофуран-3-амина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 721,5.

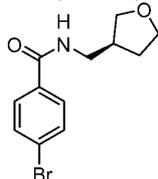
Этап 2: (R)-N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-оксо-3-(тетрагидрофуран-3-иламино)пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)бензамид



Пример 34 (22 мг, 18%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (R)-N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-оксо-3-(тетрагидрофуран-3-иламино)пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)бензида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,17 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,79-3,61 (m, 5H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 6H), 2,38 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,33-2,28 (m, 6H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 567,4.

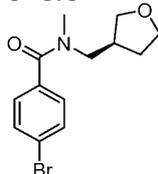
Пример 35: (S)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид.

Этап 1: (S)-4-бром-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



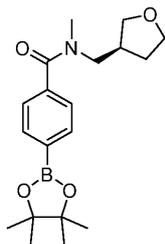
К раствору 4-бромбензойной кислоты (2,0 г, 9,9 ммоль) и (S)-(тетрагидрофуран-3-ил)метанамина (1,0 г, 9,9 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют НАТУ (5,64 г, 14,9 ммоль) и DIPEA (2,55 г, 19,8 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют воду (20 мл), и раствор экстрагируют EtOAc (20 мл×3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором, высушивают над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируют при помощи CH₂Cl₂/MeOH (100:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (4,6 г, содержащий ДМФ). Материал применяют на этапе 2 без дополнительных очисток. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 283,8, 285,8.

Этап 2: (S)-4-бром-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



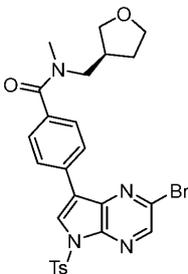
NaH (1,3 г, 32,4 ммоль, 60%) добавляют к раствору (S)-4-бром-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензида (4,6 г, с этапа 1) в ДМФ (30 мл) при 0°C под N₂. Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 1 ч, и MeI (3,45 г, 24,3 ммоль) добавляют по капле. Раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Воду (30 мл) добавляют и раствор экстрагируют EtOAc (30 мл×3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором, высушивают над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируют при помощи ДХМ/MeOH (100:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (2,42 г, 82% в два этапа). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 297,8, 299,8.

Этап 3: (S)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



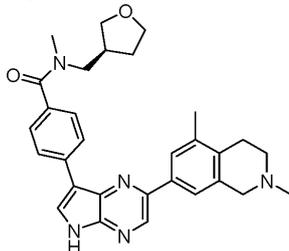
К раствору (S)-4-бром-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида (2,42 г, 8,12 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляют BPD (3,09 г, 12,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (332 мг, 0,406 ммоль) и KOAc (1,59 г, 16,2 ммоль) под N₂. Полученный раствор перемешивают при 90°C в течение ночи. Добавляют воду (50 мл), и смесь экстрагируют EtOAc (50 мл×3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором, высушивают над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируют при помощи EtOAc/ПЭ (1:3) с получением соединения, указанного в названии изобретения (2,53 г, 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,36 (d, J=7,1 Гц, 2H), 4,02-3,19 (m, 6H), 3,16-2,89 (m, 3H), 2,79-2,45 (m, 1H), 2,15-1,66 (m, 2H), 1,35 (s, 12H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 346,0.

Этап 4: (S)-4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



К раствору (S)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (400 мг, 1,16 ммоль) и 2-бром-7-йод-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазина (665 мг, 1,39 ммоль) в диоксане (40 мл) и H₂O (8 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (85 мг, 0,116 ммоль) и K₂CO₃ (320 мг, 2,32 ммоль) под N₂. Смесь дефлегмируют в течение 5 ч с холодильником. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc (50 мл), затем промывают солевым раствором (50 мл), высушивают над Na₂SO₄, и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируют при помощи EtOAc/ПЭ (1:3) с получением соединения, указанного в названии изобретения (350 мг, 58%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 568,9, 570,9.

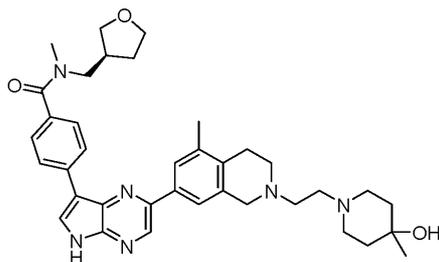
Этап 5: (S)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



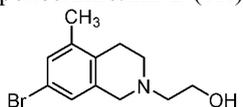
((S)-4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид (150 мг, 0,263 ммоль), 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (100 мг, 0,35 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (19 мг, 0,026 ммоль) и K₂CO₃ (73 мг, 0,526 ммоль) добавляют к диоксану (10 мл) и воде (4 мл) под азотом. Реакционную смесь нагревают до дефлегмации в течение ночи. Смесь разделяют между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), и водный слой экстрагируют EtOAc (10 мл×2). Комбинированный органический слой высушивают над Na₂SO₄ затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи препаративной ТСХ, обрабатывают MeOH/ДХМ (1:10) с получением примера 35 (55 мг, 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,43-8,35 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 3,85-3,44 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,79-2,63 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,08-1,52 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 496,0.

Пример 36: (S)-4-(2-(2-(2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)этил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-

ил)метил)бензамид

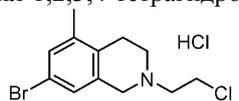


Этап 1: 2-(7-бром-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этан-1-ол



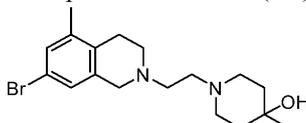
Суспензию 7-бром-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (630 мг, 2,79 ммоль), 2-бромэтан-1-ола (383 мг, 3,07 ммоль) и K_2CO_3 (770 мг, 5,58 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивают при 75°C в течение. Реакционную смесь охлаждают и концентрируют. Неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируют при помощи ДХМ/MeOH (20:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (0,50 г, 66%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 269,9, 271,9.

Этап 2: 7-бром-2-(2-хлорэтил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорид



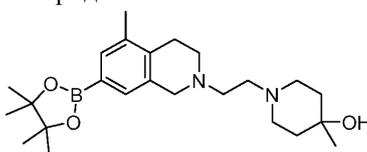
Раствор 2-(7-бром-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этан-1-ола (500 мг, 1,85 ммоль) в $SOCl_2$ (5 мл) перемешивают с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют in vacuo с получением соединения, указанного в названии изобретения (0,60 г, 99%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 287,9, 289,9.

Этап 3: 1-(2-(7-бром-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)-4-метилпиперидин-4-ол



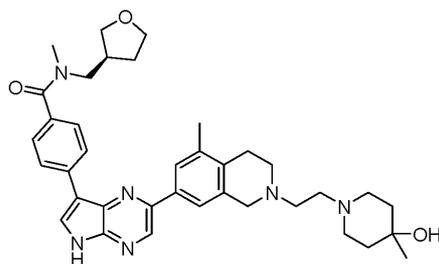
Суспензию 7-бром-2-(2-хлорэтил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорида (600 мг, 1,85 ммоль), 4-метилпиперидин-4-ола (213 мг, 1,85 ммоль) и K_2CO_3 (1,02 г, 7,4 ммоль) в MeCN (30 мл) перемешивают при 75°C в течение ночи. Реакцию охлаждают до комнатной температуры, и растворитель удаляют in vacuo. Неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируют при помощи ДХМ/MeOH (20:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (0,48 г, 70%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 367,0, 369,0.

Этап 4: 4-метил-1-(2-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)пиперидин-4-ол



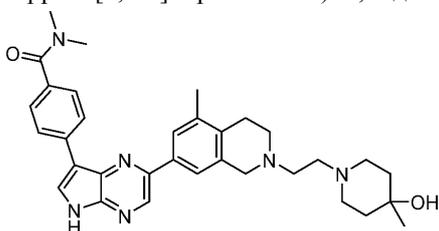
1-(2-(7-бром-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)-4-метилпиперидин-4-ол (480 мг, 1,3 ммоль), BPD (497 мг, 1,96 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (95 мг, 0,13 ммоль) и AcOK (255 мг, 2,6 ммоль) добавляют к диоксану (15 мл) под азотом. Реакционную смесь перемешивают с обратным холодильником в течение ночи. Добавляют EtOAc (20 мл) и раствор промывают солевым раствором (20 мл×2). Комбинированный органический слой высушивают над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируют при помощи ДХМ/MeOH (50:1 - 30:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (400 мг, 74%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 415,1.

Этап 5: (S)-4-(2-(2-(2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)этил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



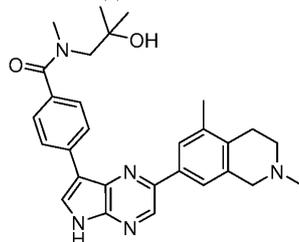
Пример 36 (48 мг, 29%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 35 из ((S)-4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида и 4-метил-1-(2-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)пиперидин-4-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,85-3,67 (m, 4H), 3,59-3,41 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,81-2,71 (m, 4H), 2,67-2,56 (m, 4H), 2,49-2,40 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,07-1,82 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,10 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 623,0.

Пример 37: 4-(2-(2-(2-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)этил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N,N-диметилбензамид

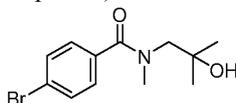


Пример 37 (50 мг, 30%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 35 из 4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N,N-диметилбензамида и 4-метил-1-(2-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)пиперидин-4-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,80-2,69 (m, 4H), 2,64-2,55 (m, 4H), 2,47-2,38 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,50-1,43 (m, 4H), 1,09 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 553,0.

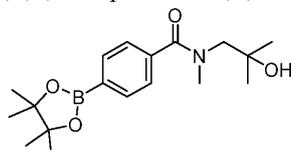
Пример 38: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамид



Этап 1: 4-бром-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамид



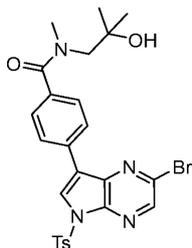
4-бромбензойная кислота (1,93 г, 9,61 ммоль), 2-метил-1-(метиламино)пропан-2-ол (1,0 г, 9,61 ммоль), НАТУ (4,75 г, 12,5 ммоль) и ТЭА (2,8 мл, 19,2 ммоль) добавляют в ДМФ (30 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют воду (60 мл), и смесь экстрагируют EtOAc (40 мл \times 3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором (50 мл \times 3), высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируют при помощи EtOAc/ПЭ (1:5 - 2:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (2,5 г, 91%). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 286,0, 288,0. Этап 2: N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



4-бром-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамид (2,5 г, 8,7 ммоль), BPD (2,2 г, 13 ммоль), Pd(dppf) Cl_2 (382 мг, 0,52 ммоль) и AcOK (1,7 г, 17,4 ммоль) добавляют в диоксане (50 мл) под азотом.

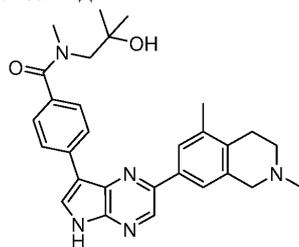
Реакционную смесь нагревают до дефлегмации в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют EtOAc (50 мл) и раствор промывают солевым раствором (30 мл×2). Комбинированный органический слой высушивают над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи EtOAc/ПЭ (1:5 - 2:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (2,8 г, 97%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 334,2.

Этап 3: 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамид



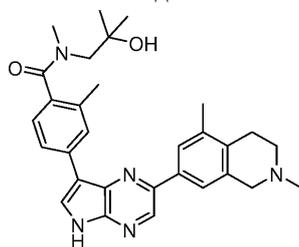
К раствору 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина (4,3 г, 9,0 ммоль) и N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (2,8 г, 8,6 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (10 мл) добавляют K₂CO₃ (1,6 г, 11,7 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (395 мг, 0,54 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 5 ч при 50°C в атмосфере азота, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи EtOAc/ПЭ (1:2 - 2:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (2,5 г, 50%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 557,0.

Этап 4: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамид

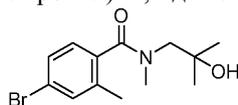


Пример 38 (28 мг, 21%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 35 из 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамида и 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63-7,45 (m, 2H), 4,74 (4,59, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,28-0,97 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 484,0.

Пример 39: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N,2-диметилбензамид

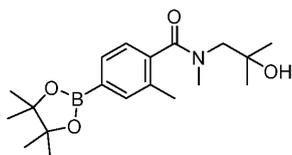


Этап 1: 4-бром-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N,2-диметилбензамид



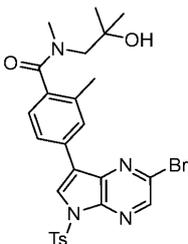
Соединение, указанное в названии изобретения (2,5 г, 86%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 38 из 4-бром-2-метилбензойной кислоты и 2-метил-1-(метиламино)пропан-2-ола. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 300,0, 302,0.

Этап 2: N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N,2-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



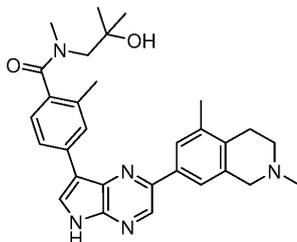
Соединение, указанное в названии изобретения (2,5 г, 87%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 38 из 4-бром-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N,2-диметилбензамида и BPD. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 348,0.

Этап 3: 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N,2-диметилбензамид



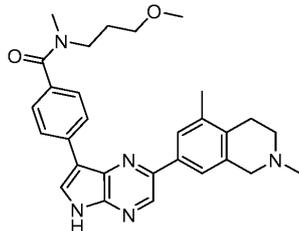
Соединение, указанное в названии изобретения (2,5 г, 87%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 38 из 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина и N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N,2-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 571,0.

Этап 4: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N,2-диметилбензамид

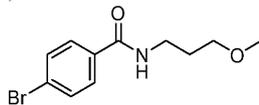


Пример 39 (59 мг, 44%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 35 из 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N,2-диметилбензамида и 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,27-8,18 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,14-2,93 (m, 3H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,77 (m, 6H), 1,22-0,93 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 498,0.

Пример 40: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(3-метоксипропил)-N-метилбензамид

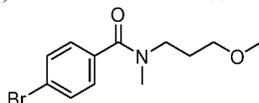


Этап 1: 4-бром-N-(3-метоксипропил)бензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (1,6 г, 52%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 38 из 4-бромбензойной кислоты и 3-метоксипропан-1-амин. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 272,0, 274,0.

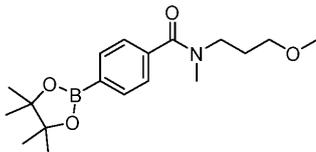
Этап 2: 4-бром-N-(3-метоксипропил)-N-метилбензамид



Соединение, указанное в названии изобретения (1,6 г, 95%), получают способом, аналогичным та-

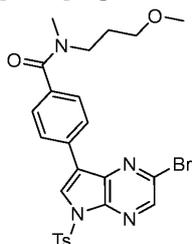
ковому в этапе 2 примера 35 из 4-бром-N-(3-метоксипропил)бензамида и MeI. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 286,0, 288,0.

Этап 3: N-(3-метоксипропил)-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



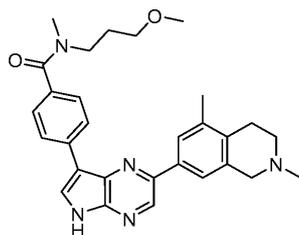
Соединение, указанное в названии изобретения (2,5 г, 87%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 38 из 4-бром-N-(3-метоксипропил)-N-метилбензамида и BPD. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 334,0.

Этап 4: 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(3-метоксипропил)-N-метилбензамид



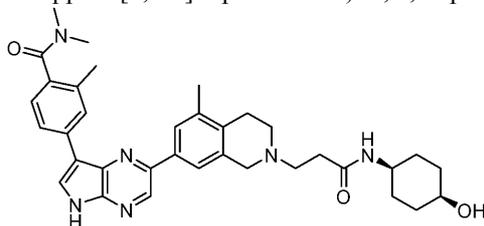
Соединение, указанное в названии изобретения (0,80 г, 32%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примере 38 из 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина и N-(3-метоксипропил)-N-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 557,0, 559,0.

Этап 5: 4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(3-метоксипропил)-N-метилбензамид



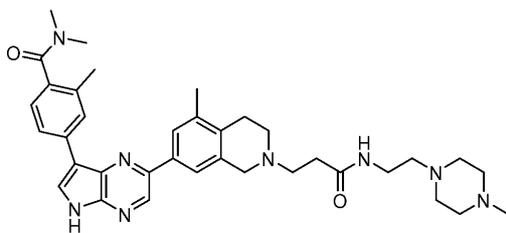
Пример 40 (60 мг, 41%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 35 из 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(3-метоксипропил)-N-метилбензамида и 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30-8,40 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57-7,42 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,55-3,37 (m, 3H), 3,29-3,11 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,89-1,72 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 484,8.

Пример 41: 4-(2-(2-(3-((цис-4-гидроксициклогексил)амино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



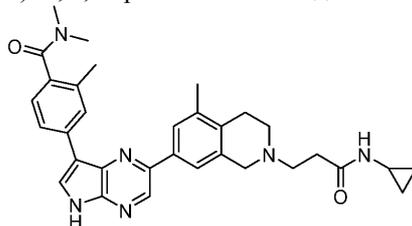
Пример 41 (60 мг, 50%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохиолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и цис-4-аминоциклогексан-1-ола. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 7,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,36 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,66-3,55 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,79-2,69 (m, 6H), 2,37 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,32-2,28 (m, 8H), 1,60-1,49 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 4H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 595,5.

Пример 42: N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)бензамид



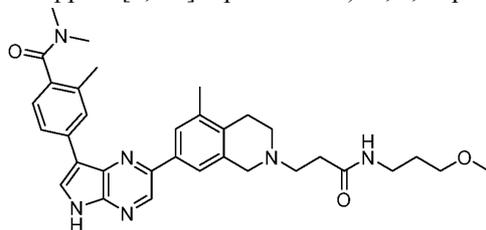
Пример 42 (30 мг, 24%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-амина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (d, $J=2,4$ Гц, 1Н), 8,86 (s, 1Н), 8,46 (d, $J=2,4$ Гц, 1Н), 8,25-8,19 (m, 2Н), 7,99 (t, $J=5,4$ Гц, 1Н), 7,86 (s, 1Н), 7,73 (s, 1Н), 7,24 (d, $J=7,8$ Гц, 1Н), 3,69 (s, 2Н), 3,19-3,11 (m, 2Н), 3,03 (s, 3Н), 2,83 (s, 3Н), 2,79-2,68 (m, 6Н), 2,37 (t, $J=6,8$ Гц, 2Н), 2,34-2,26 (m, 12Н), 2,19 (brs, 4Н), 2,05 (s, 3Н). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 623,6$.

Пример 43: 4-(2-(2-(3-(циклопропиламино)-3-оксипропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



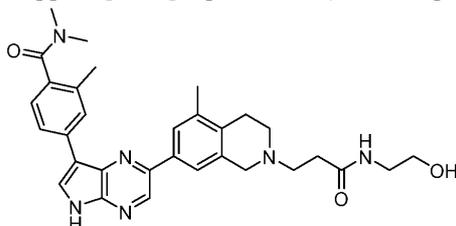
Пример 43 (30 мг, 27%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и циклопропиламина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (d, $J=2,3$ Гц, 1Н), 8,86 (s, 1Н), 8,46 (d, $J=2,8$ Гц, 1Н), 8,24-8,20 (m, 2Н), 7,99 (d, $J=4,1$ Гц, 1Н), 7,86 (s, 1Н), 7,72 (s, 1Н), 7,24 (d, $J=4,5$ Гц, 1Н), 3,66 (s, 2Н), 3,03 (s, 3Н), 2,83 (s, 3Н), 2,76-2,68 (m, 6Н), 2,65-2,57 (m, 1Н), 2,34-2,28 (m, 8Н), 0,64-0,55 (m, 2Н), 0,40-0,31 (m, 2Н). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 537,5$.

Пример 44: 4-(2-(2-(3-(3-метоксипропил)амино)-3-оксипропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



Пример 44 (60 мг, 52%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и 3-метоксипропан-1-амина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (d, $J=2,6$ Гц, 1Н), 8,86 (s, 1Н), 8,46 (d, $J=2,8$ Гц, 1Н), 8,24 - 8,20 (m, 2Н), 7,95 (t, $J=5,6$ Гц, 1Н), 7,86 (s, 1Н), 7,73 (s, 1Н), 7,25 (d, $J=8,5$ Гц, 1Н), 3,68 (s, 2Н), 3,28 (t, $J=6,6$ Гц, 2Н), 3,15 (s, 3Н), 3,08 (dd, $J=12,7, 6,7$ Гц, 2Н), 3,03 (s, 3Н), 2,83 (s, 3Н), 2,78-2,69 (m, 6Н), 2,36 (t, $J=7,1$ Гц, 2Н), 2,33-2,25 (m, 6Н), 1,60 (p, $J=6,7$ Гц, 2Н). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 569,5$.

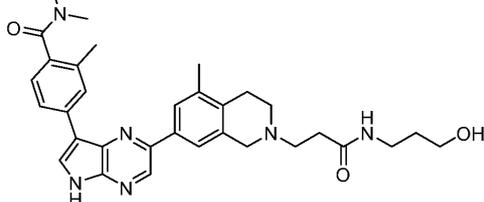
Пример 45: 4-(2-(2-(3-(2-гидроксиэтил)амино)-3-оксипропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



Пример 45 (30 мг, 27%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и 2-аминоэтан-1-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (d, $J=2,7$ Гц, 1Н), 8,87 (s, 1Н), 8,46 (d, $J=2,8$ Гц, 1Н), 8,24-8,20 (m, 2Н), 7,98 (t, $J=5,3$ Гц, 1Н), 7,86 (s, 1Н), 7,73 (s, 1Н), 7,25 (d, $J=8,5$ Гц, 1Н), 4,64 (t, $J=5,4$ Гц, 1Н), 3,68 (s, 2Н), 3,38 (q, $J=5,9$ Гц, 2Н), 3,12 (q,

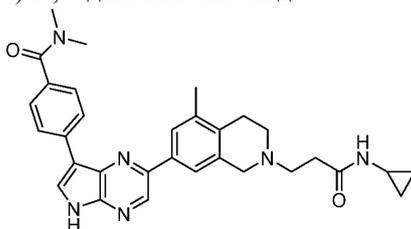
J=5,9 Гц, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,74 (s, 6H), 2,38 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,30 (d, J=4,9 Гц, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 541,5.

Пример 46: 4-(2-(2-(3-((3-гидроксипропил)амино)-3-оксипропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

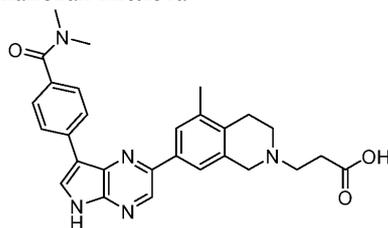


Пример 46 (30 мг, 27%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и 3-аминопропан-1-ола. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,33 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 2H), 7,93 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,41 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,39 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 2H), 3,10 (dd, J=12,7, 6,7 Гц, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,72 (d, J=7,3 Гц, 6H), 2,36 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,30 (d, J=4,5 Гц, 6H), 1,53 (p, J=6,6 Гц, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 555,5.

Пример 47: 4-(2-(2-(3-(циклопропиламино)-3-оксипропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамид

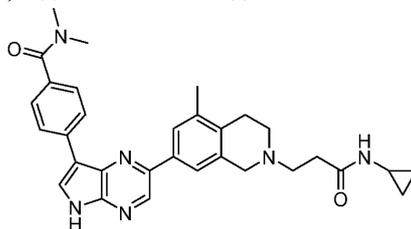


Этап 1: 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановая кислота



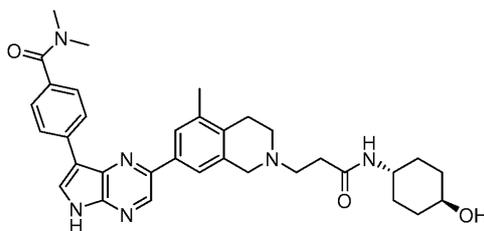
Соединение, указанное в названии изобретения (400 мг, неочищенный), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 23 из 4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамида и этил-3-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропаноата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 484,1.

Этап 2: 4-(2-(2-(3-(циклопропиламино)-3-оксипропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамид



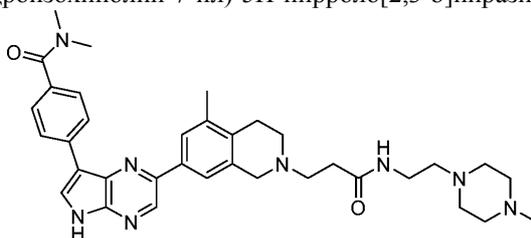
Пример 47 (30 мг, 28%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и циклопропиламина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,39 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,38 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,99 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,77-2,69 (m, 6H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 5H), 0,63-0,54 (m, 2H), 0,39-0,32 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 523,5.

Пример 48: 4-(2-(2-(3-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)амино)-3-оксипропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамид



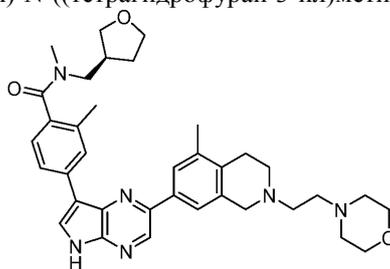
Пример 48 (10 мг, 17%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и транс-4-аминоциклогексан-1-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,47 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 3,84-3,71 (s, 1H), 3,57-3,39 (m, 3H), 3,09-2,94 (m, 8H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 4H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,23 - 1,12 (m, 5H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 580,9.

Пример 49: N,N-диметил-4-(2-(5-метил-2-(3-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)-3-оксопропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)бензамид

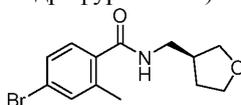


Пример 49 (10 мг, 16%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1Н)-ил)пропановой кислоты и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-амина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,51 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 8,00 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,15 (dd, $J=12,3, 6,4$ Гц, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,79-2,69 (m, 6H), 2,43-2,10 (m, 15H), 2,05 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 609,0.

Пример 50: (S)-N,2-диметил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазирин-7-ил)-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид

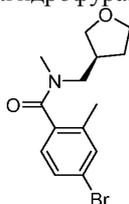


Этап 1: (S)-4-бром-2-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



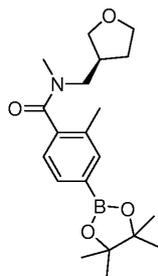
Соединение, указанное в названии изобретения (1,10 г, 81%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 35 из 4-бром-2-метилбензойной кислоты и (S)-(тетрагидрофуран-3-ил)метанамина. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 298,0, 300,0.

Этап 2: (S)-4-бром-N,2-диметил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



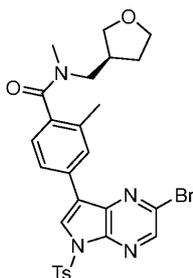
Соединение, указанное в названии изобретения (1,07 г, 93%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 35 из (S)-4-бром-2-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида и йодметана. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 311,9, 313,9.

Этап 3: (S)-N,2-диметил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



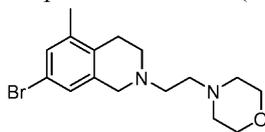
Соединение, указанное в названии изобретения (1,20 г, 99%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 35 из (S)-4-бром-N,2-диметил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида и BPD. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 359,9.

Этап 4: (S)-4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N,2-диметил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



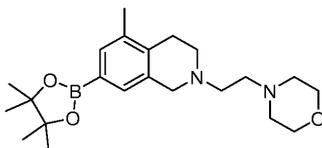
Соединение, указанное в названии изобретения (400 мг, 41%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 35 из 2-бром-7-йод-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразина и (S)-N,2-диметил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 582,9, 584,9.

Этап 5: 4-(2-(7-бром-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)морфолин



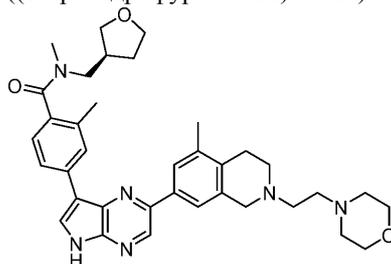
7-бром-2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (1,0 г, 4,5 ммоль), 4-(2-бромэтил)морфолинбромоводород (1,6 г, 5,9 ммоль) и K₂CO₃ (1,87 г, 13,6 ммоль) растворяют в CH₃CN (30 мл). Смесь нагревают до дефлегмации в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи MeOH/ДХМ (1:50) с получением соединения, указанного в названии изобретения (1,0 г, 67%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 339,0.

Этап 6: 4-(2-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)морфолин



Соединение, указанное в названии изобретения (90 мг, 33%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 36 из 4-(2-(7-бром-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)морфолина и BPD. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 387,0.

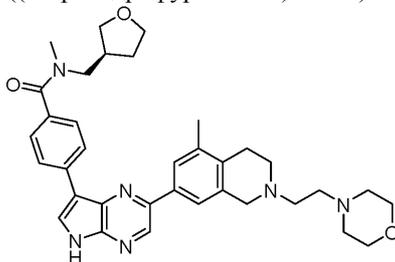
Этап 7: (S)-N,2-диметил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



Пример 50 (60 мг, 29%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 35 из (S)-4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)-N,2-диметил-N-((тетрагидрофуран-3-

ил)метил)бензамида и 4-(2-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)морфолина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30-8,17 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 3H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,19 (brs, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,76-2,72 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,30 (brs, 6H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 609,0.

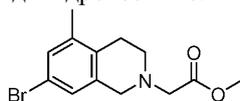
Пример 51: (S)-N-метил-4-(2-(5-метил-2-(2-морфолиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



Пример 51 (27 мг, 17%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 35 из (S)-4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида и 4-(2-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)этил)морфолина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,58 (s, 5H), 3,43 (brs, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,78 (brs, 2H), 2,73 (brs, 2H), 2,64 (brs, 3H), 2,55 (brs, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,95 (brs, 1H), 1,64 (brs, 1H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 594,9.

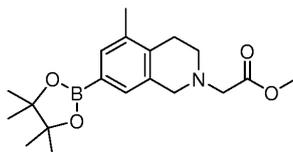
Пример 52: 4-(2-(2-(2-((3-метоксипропил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

Этап 1: метил-2-(7-бром-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)ацетат



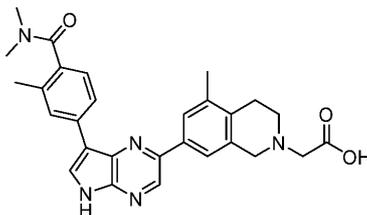
Смесь 7-бром-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (2,3 г, 10 ммоль), метил-2-хлорацетата (1,09 г, 10 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,28 г, 7,75 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывают, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи колонки с силикагелем, элюируют при помощи EtOAc/ПЭ (1:4) с получением соединения, указанного в названии изобретения (2,07 г, 70%). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 297,9, 299,9.

Этап 2: метил-2-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)ацетат



К метил-2-(7-бром-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)ацетату (2,07 г, 6,95 ммоль), BPD (2,65 г, 10,4 ммоль), Pd(dppf) Cl_2 (512 мг, 0,70 ммоль) и AcOK (1,36 г, 13,9 ммоль) добавляют диоксан (40 мл) под азотом. Реакционную смесь перемешивают с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют EtOAc (30 мл), и смесь промывают солевым раствором (30 мл \times 2). Комбинированный органический слой высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи EtOAc/ПЭ (1:2) с получением соединения, указанного в названии изобретения (2,64 г, 100%). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 346,0.

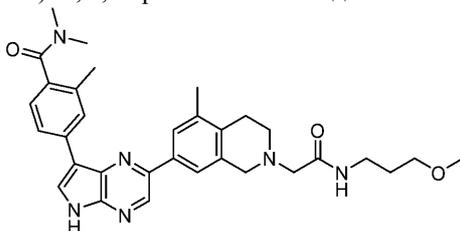
Этап 3: 2-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)уксусная кислота



Соединение, указанное в названии изобретения (1,2 г, 44%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 3 примера 23 из 4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N,2-

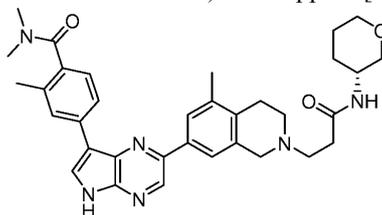
триметилбензамида и метил-2-(5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)ацетата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 484,0.

Этап 4: 4-(2-(2-(2-((3-метоксипропил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



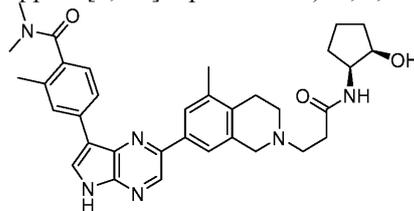
Пример 52 (35 мг, 30%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 2-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)уксусной кислоты и 3-метоксипропан-1-амина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,37-3,30 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 5H), 3,12 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,79 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 555,0.

Пример 53: (R)-N,N,2-триметил-4-(2-(5-метил-2-(3-оксо-3-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)пропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)бензамид



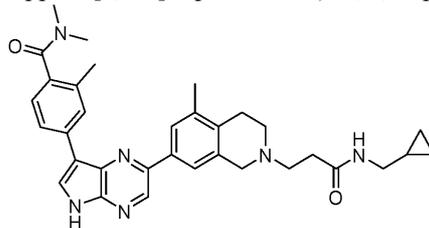
Пример 53 (10 мг, 9%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26-8,17 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,25 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,74-3,61 (m, 4H), 3,55-3,36 (m, 4H), 3,18-2,08 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 4H), 2,88-2,70 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 7H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 2H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 581,0.

Пример 54: 4-(2-(2-(3-(((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



Пример 54 (10 мг, 9%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 4 примера 23 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и (1R,2S)-2-аминоциклопентан-1-ол гидрохлорида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,32-10,13 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 7,86 (s, 3H), 7,25 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,07-2,70 (m, 11H), 2,40-2,25 (m, 7H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,60-1,40 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 581,0.

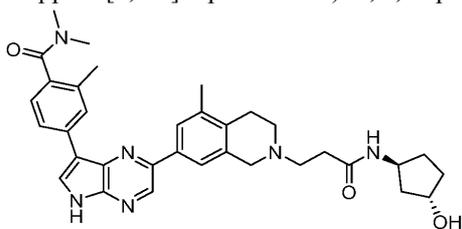
Пример 55: 4-(2-(2-(3-((циклопропилметил)амино)-3-оксопропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид



К перемешанному раствору 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты (150 мг, 0,301 ммоль) и

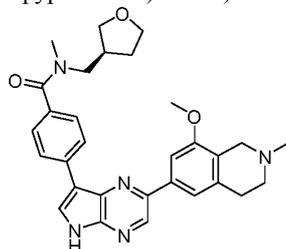
циклопропилметанамина (22 мг, 0,301 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют НАТУ (172 мг, 0,452 ммоль) и Et_3N (456 мг, 0,452 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют воду (10 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (10 мл \times 3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором, высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают при помощи колонки с силикагелем, элюируют при помощи $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (1:20) затем при помощи преп-ТСХ, обрабатывают $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (1:15) с получением примера 55 (24 мг, 15%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 8,04 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,94 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,79-2,69 (m, 6H), 2,37 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,34-2,26 (m, 6H), 0,92-0,80 (m, 1H), 0,40-0,31 (m, 2H), 0,17-0,09 (m, 2H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 551,5

Пример 56: 4-(2-(2-(3-(((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)-3-оксипропил)-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-*N,N*,2-триметилбензамид

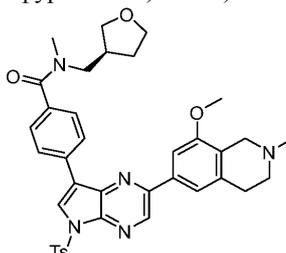


Пример 56 (25 мг, 21%), получают способом, аналогичным таковому в примере 55 из 3-(7-(7-(4-(диметилкарбамоил)-3-метилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил)пропановой кислоты и (1S, 3S)-3-аминоциклопентан-1-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,38 (s, 1H), 10,48-10,12 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,27-8,18 (m, 2H), 8,18-7,70 (m, 3H), 7,25 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,82-4,27 (m, 2H), 4,26-4,10 (m, 2H), 4,09-3,36 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,81-2,55 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,37-1,26 (s, 1H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 581,6.

Пример 57: (S)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-*N*-метил-*N*-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид

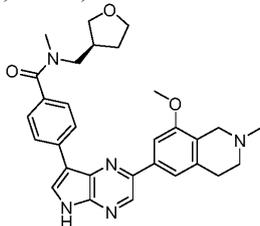


Этап 1: (S)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-*N*-метил-*N*-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид



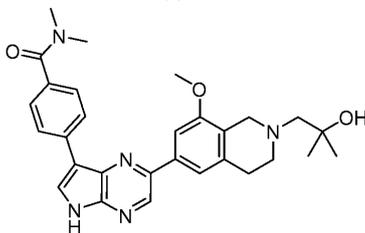
Соединение, указанное в названии изобретения (70 мг, 58%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из (S)-4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-*N*-метил-*N*-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида и 8-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 666,4.

Этап 2: (S)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-*N*-метил-*N*-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамид

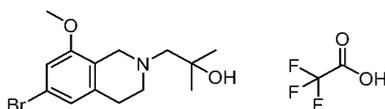


Пример 57 (8 мг, 12%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из (S)-4-(2-(8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N-метил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)бензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89-3,40 (m, 7H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,71-2,60 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,10-1,80 (m, 1H), 1,70-1,30 (m, 1H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 512,3.

Пример 58: 4-(2-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,N-диметилбензамид

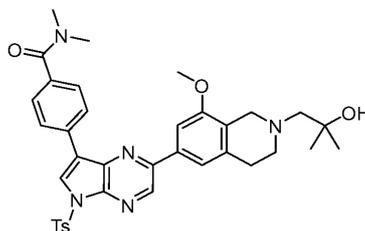


Этап 1: 1-(6-бром-8-метокси-3,4-дигидроизохиолин-2-(1H)-ил)-2-метилпропан-2-ол; трифторуксусная кислота



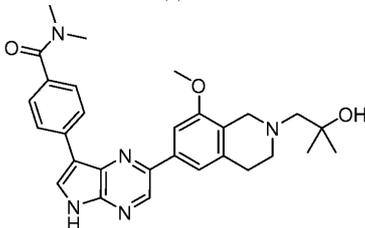
Раствор 6-бром-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина (250 мг, 1,03 ммоль) и 2,2-диметилоксирана (112 мг, 1,55 ммоль) в ЕтОН (5 мл) подвергают микроволновому облучению в течение 90 мин при 110°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи С18 хроматографии, элюируют при помощи ацетонитрил/вода (содержащих 0,05% ТФУК) (0:1 - 1:1) с получением соединения, указанного в названии изобретения (300 мг, 70%). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 314,0.

Этап 2: 4-(2-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,N-диметилбензамид



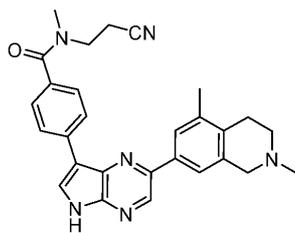
Соединение, указанное в названии изобретения (300 мг, 65%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из N,N-диметил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)бензамида и 1-(6-бром-8-метокси-3,4-дигидроизохиолин-2-(1H)-ил)-2-метилпропан-2-ола; трифторуксусной кислоты. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 654,3.

Этап 3: 4-(2-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,N-диметилбензамид

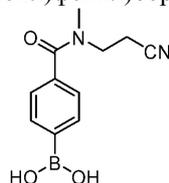


Пример 58 (35 мг, 18%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из 4-(2-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N,N-диметилбензамида. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79-3,60 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 6H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 2H), 1,14 (s, 6H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 500,3.

Пример 59: N-(2-цианоэтил)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)-N-метилбензамид

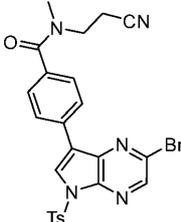


Этап 1: (4-((2-цианоэтил)(метил)карбамоил)фенил)бороновая кислота



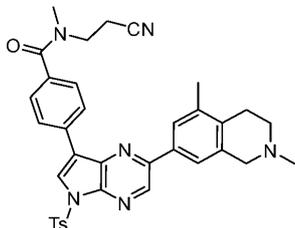
Соединение, указанное в названии изобретения (2,4 г, 63%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 1 примера 15 из 4-боронобензойной кислоты и 3-(метиламино)пропаннитрил. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 233,1.

Этап 2: 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-цианоэтил)-N-метилбензамид



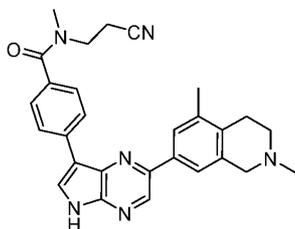
Соединение, указанное в названии изобретения (330 мг, 44%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 1 из 2-бром-7-йод-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина и (4-((2-цианоэтил)(метил)карбамоил)фенил)бороновой кислоты. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 538,1.

Этап 3: N-(2-цианоэтил)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метилбензамид



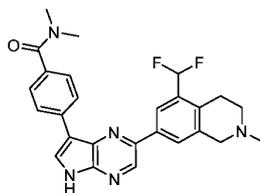
Соединение, указанное в названии изобретения (185 мг, 55%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-(2-цианоэтил)-N-метилбензамида и 2,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 619,4.

Этап 4: N-(2-цианоэтил)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метилбензамид

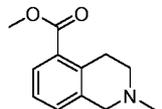


Пример 59 (29 мг, 12%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 10 примера 1 из N-(2-цианоэтил)-4-(2-(2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N-метилбензамида. $^1\text{ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,41 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,53 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,87-3,56 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,81-2,65 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 465,3.

Пример 95: 4-(2-(5-(дифторметил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N-диметилбензамид

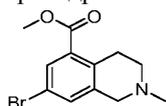


Этап 1: метил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилат



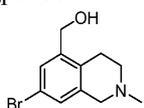
Соединение, указанное в названии изобретения (830 мг, 71%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 8 примера 1 из метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата и формалина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 206,1.

Этап 2: метил-7-бром-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилат



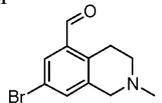
К перемешанной смеси метил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата (200 мг, 0,97 ммоль) в водной H₂SO₄ (55%, 1,0 мл) добавляют KBrO₃ (170 мг, 0,97 ммоль) по частям при 0°C. Смесь перемешивают в течение 15 ч при комнатной температуре, затем гасят водой (10 мл) при 0°C. Смесь ощелачивают до pH 8 при помощи NaOH (4 М) затем постепенно экстрагируют ДХМ (30 мл×2). Комбинированный органический слой высушивают над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи MeOH/ДХМ (1:10) с получением соединения, указанного в названии изобретения (82 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,31 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 284,0.

Этап 3: (7-бром-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанол



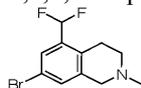
При 0°C к раствору метил-7-бром-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата (507 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляют LiBH₄ в ТГФ (2,0 М, 5,0 мл, 10 ммоль) по капле. К смеси добавляют MeOH (3 мл). Раствор перемешивают в течение 15 ч при 70°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем гасят водой (15 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (25 мл×3). Органические фазы комбинируют, промывают солевым раствором и высушивают над Na₂SO₄. Растворитель концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают при помощи флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH/ДХМ (0:1 - 1:9) с получением соединения, указанного в названии изобретения (190 мг, 41%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 256,1.

Этап 4: 7-бром-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбальдегид



При 0°C к раствору (7-бром-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанола (60 мг, 0,233 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют Периодинан Десса-Мартина (119 мг, 0,280 ммоль) под азотом. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем гасят насыщенным NaHCO₃ (20 мл). Смесь экстрагируют ДХМ (20 мл×3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором (20 мл) и высушивают над Na₂SO₄, затем фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи EtOAc/гексан (0:1 - 1:9) с получением соединения, указанного в названии изобретения (38 мг, 65%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 254,1.

Этап 5: 7-бром-5-(дифторметил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



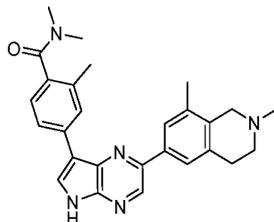
При 0°C к раствору 7-бром-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбальдегида (38 мг, 0,151 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляют трифториддиэтиламиносеры (148 мг, 0,914 ммоль) по капле. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре под азотом, затем гасят насыщенным NaHCO₃ (15 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (15 мл×3). Комбинированный органический слой промывают со-

левым раствором (15 мл) и высушивают над Na_2SO_4 . Растворитель концентрируют при пониженном давлении и осадок очищают при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют при помощи $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (0:1 - 1:9) с получением соединения, указанного в названии изобретения (27 мг, 65%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 276,1$.

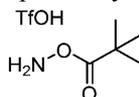
Этап 6: 4-(2-(5-(дифторметил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-*N,N*-диметилбензамид.

Пример 95 (19 мг, 42%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 9 примера 1 из 7-бром-5-(дифторметил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и 7-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-илбороновой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,47 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,52 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,24 (t, $J=54,8$ Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,01 (app s, 8 H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 462,3$.

Пример 126: 4-(2-(2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-*N,N*,2-триметилбензамид

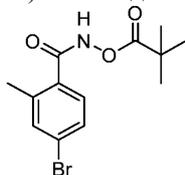


Этап 1: О-пivaloилгидроксиламин трифторметансульфонат



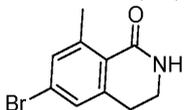
TfOH (18,9 г, 125,7 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил (пivaloилокси)карбамата (24,8 г, 114,3 ммоль) в МТБЭ (230 мл) при 0°C и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Объем раствора уменьшают до приблизительно 100 мл при пониженном давлении и осадок собирают посредством фильтрации. Твердое вещество высушивают под вакуумом с получением соединения, указанного в названии изобретения, указанного в названии изобретения (26,0 г, 85%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 118,0$.

Этап 2: 4-бром-2-метил-*N*-(пivaloилокси)бензамид



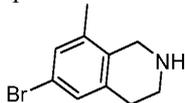
DIPEA (15,7 г, 121,6 ммоль) добавляют к раствору 4-бром-2-метилбензойной кислоты (8,82 г, 40,52 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0°C , с последующим добавлением ТЗР (25,8 г, 81,1 ммоль) и О-пivaloилгидроксиламинтрифторметансульфонат (26,0 г, 97,3 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют солевой раствор (100 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл \times 3). Комбинированный органический слой высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии изобретения (7,5 г, 59%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 314,0$.

Этап 3: 6-бром-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1-(2H)-он



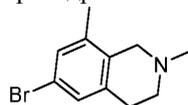
КОАс (5,16 г, 52,5 ммоль) и димер дихлорида пентаметилциклопентадиенилродия (III) (737,7 мг, 1,19 ммоль) добавляют к раствору 4-бром-2-метил-*N*-(пivaloилокси)бензамида (7,5 г, 23,9 ммоль) в ацетонитриле (150 мл). Раствор перемешивают в атмосфере этилена (3 бар) при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют под вакуумом и остаток разделяют между водой (20 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии изобретения (4,67 г, 82%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 240,0$.

Этап 4: 6-бром-8-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



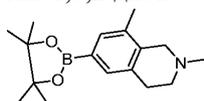
К 6-бром-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1-(2H)-ону (4,67 г, 19,5 ммоль) добавляют NH_3 в ТГФ (1,0 М, 77,8 мл, 77,8 ммоль) и реакционную смесь дефлегмируют в течение ночи. Смесь охлаждают до 0°C и добавляют MeOH (5 мл) с последующим добавлением HCl (2 М, 25 мл). Раствор нагревают до 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в ДХМ (50 мл) и раствор постепенно промывают насыщенным NaHCO_3 (30 мл) и соевым раствором (30 мл), высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии изобретения (3,79 г, 86%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 226,0$.

Этап 5: 6-бром-2,8-диметил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин



Формалин (37%, 3,48 г, 42,90 ммоль) добавляют к раствору 6-бром-8-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1,94 г, 8,58 ммоль) в ДХМ (30 мл). Спустя 5 мин $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,64 г, 17,2 ммоль) добавляют, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют насыщенный NaHCO_3 (20 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (30 мл \times 2). Комбинированный органический слой высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии изобретения (1,85 г, 90%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 240,0$.

Этап 6: 2,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

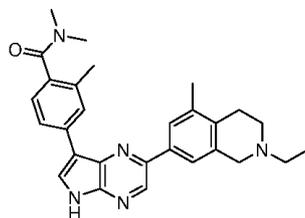


6-бром-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (1,85 г, 7,71 ммоль), VPD (3,92 г, 15,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (282 мг, 0,385 ммоль) и KOAc (2,27 г, 23,1 ммоль) добавляют к 1,4-диоксану (25 мл) и смесь нагревают до 95°C под N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрируют *in vacuo*. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии изобретения (1,77 г, 80%). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 288,0$.

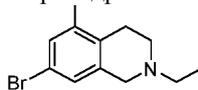
Этап 7: 4-(2-(2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид.

4-(2-бром-5-тозил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид (879 мг, 1,71 ммоль), 2,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (590 мг, 2,06 ммоль), K_2CO_3 (473 мг, 3,43 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (63 мг, 0,086 ммоль) добавляют к 1,4-диоксану (20 мл) и воде (3 мл), и смесь нагревают до 100°C под N_2 затем перемешивают в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют ДХМ (30 мл \times 2). Комбинированный органический слой промывают соевым раствором (30 мл), высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают при помощи флэш-хроматографии на силикагеле с получением примера 126 (120 мг, 16%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,24 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 6H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 440,0$.

Пример 127: 4-(2-(2-этил-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид

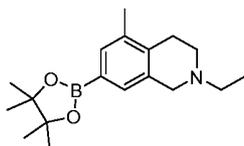


Этап 1: 7-бром-2-этил-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Соединение, указанное в названии изобретения (787 мг, 100%), получают способом аналогичном таковому, описанному в этапе 8 примера 1, из 7-бром-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и ацетальдегида. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 254,0, 256,0$.

Этап 2: 2-этил-5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

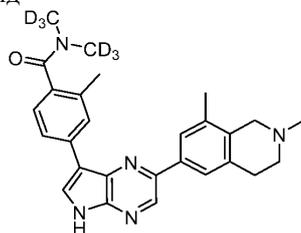


Соединение, указанное в названии изобретения (530 мг, 57%), получают способом, аналогичным таковому, описанному в этапе 4 примера 2, из 7-бром-2-этил-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 302,1.

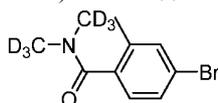
Этап 3: 4-(2-(2-этил-5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамид.

Пример 127 (120 мг, 22%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 5 примера 2 из 4-(2-бром-5-тозил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-N,N,2-триметилбензамида и 2-этил-5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,32 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 4H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,13 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 454,6.

Пример 128: 4-(2-(2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)-2-метил-N,N-бис(метил-d₃)бензамид

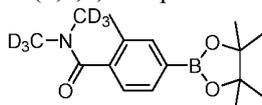


Этап 1: 4-бром-2-метил-N,N-бис(метил-d₃)бензамид



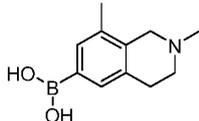
Смесь 4-бром-2-метилбензойной кислоты (12,4 г, 57,6 ммоль) и SOCl₂ (30 мл) перемешивают при 60°C в течение 3 ч с обратным холодильником. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют под вакуумом. Неочищенный остаток растворяют в безводном ДХМ (50 мл) и раствор добавляют по капле к раствору бис(метил-d₃)амин гидрохлорида (5,0 г, 57 ммоль) и Et₃N (20 г, 200 ммоль) в безводном ДХМ (200 мл) при 0°C. Смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 2 ч, затем разбавляют водой (200 мл). Органический слой разделяют, высушивают над Na₂SO₄, затем концентрируют при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии изобретения (12,7 г, 88%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 248,1.

Этап 2: 2-метил-N,N-бис(метил-d₃)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



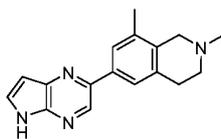
Соединение, указанное в названии изобретения (7,4 г, 62%), получают способом, аналогичным таковому в этапе 2 примера 2 из 4-бром-2-метил-N,N-бис(метил-d₃)бензамида и BPD. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68-7,62 (m, 2H), 7,17 (d, J=6,9 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,35 (s, 12H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 296,2.

Этап 3: (2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)бороновая кислота



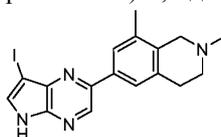
К раствору 6-бром-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (46 г, 191 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляют n-BuLi (2,4 М, 95 мл, 228 ммоль) по капле при -78°C, и смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. К смеси добавляют по капле триизопропилборат (54 г, 287 ммоль), и смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Смесь гасят водой (500 мл), и большую часть ТГФ выпаривают при пониженном давлении. Смесь промывают EtOAc (100 мл×2) и водный слой нейтрализуют HCl (2 М) до pH 9. Осадок собирают посредством фильтрации и высушивают под вакуумом с получением соединения, указанного в названии изобретения (28 г, 71%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 206,1.

Этап 4: 2,8-диметил-6-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин



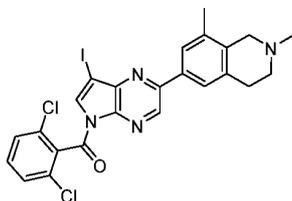
К раствору 2-бром-5H-пирроло[2,3-b]пиазина (16,0 г, 81,3 ммоль) и (2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)бороновой кислоты (20,0 г, 97,6 ммоль) в диоксане (300 мл) и воде (75 мл) добавляют K_2CO_3 (22,5 г, 163 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,78 г, 2,44 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 15 ч при 90°C, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют $EtOAc$ (100 мл×2). Комбинированный органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток разделяют между водн. HCl (200 мл, 1Н) и ДХМ (100 мл), затем перемешивают в течение 20 минут. Органический слой удаляют, и рН водного слоя регулируют до 8-9 при помощи водн. $NaOH$ (6 М). Смесь экстрагируют ДХМ (200 мл×3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором (100 мл), высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирают с ТВМЕ (100 мл) в течение 30 мин, и твердое вещество собирают при помощи фильтрования с получением соединения, указанного в названии изобретения (16,4 г, 60%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,87 (app s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,65 (app s, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 279,0$.

Этап 5: 6-(7-йод-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



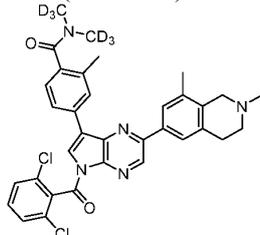
К раствору 2,8-диметил-6-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (16,4 г, 59 ммоль) в ДМФ (200 мл) добавляют NIS (N-йодсукцинимид) (13,3 г, 59 ммоль) по частям при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин, добавляют воду (600 мл) и насыщенный $Na_2S_2O_3$ (50 мл) с энергичным перемешиванием. После 10 мин, большую часть твердого вещества и осадок собирают посредством фильтрации с получением соединения, указанного в названии изобретения (21,0 г, 88%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 405,0$.

Этап 6: (2,6-дихлорфенил)(2-(2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-7-йод-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-5-ил)метанон



К раствору 6-(7-йод-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)-2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (21,0 г, 51,85 ммоль) в 2-метил-ТГФ (400 мл) добавляют триэтиламин (11,2 мл, 77,8 ммоль) и ДМАП (634 мг, 5,2 ммоль) при 0°C, с последующим добавлением по капле раствора 2,6-дихлорбензоилхлорида (13,0 г, 62,2 ммоль) в 2-метил-ТГФ (50 мл). Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч, затем гасят водой (200 мл). Органический слой разделяют, и водный слой экстрагируют $EtOAc$ (200 мл). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором (100 мл), высушивают над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с МТБЭ (200 мл) в течение 30 мин, и осадок собирают посредством фильтрации с получением соединения, указанного в названии изобретения (24,0 г, 80%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 577,0$.

Этап 7: 4-(5-(2,6-дихлорбензоил)-2-(2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-2-метил-N,N-бис(метил-d3)бензамид



К смеси (2,6-дихлорфенил)(2-(2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-7-йод-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-5-ил)метанона (7,3 г, 12,7 ммоль) и 2-метил-N,N-бис(метил-d3)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (4,1 г, 13,9 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (50 мл) добавляют K_2CO_3 (4,4 г, 31,8 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (470 мг, 0,60 ммоль). Смесь перемешивают при

100°C в течение 3 ч под N₂, затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь постепенно экстрагируют EtOAc (100 мл×3). Комбинированный органический слой промывают солевым раствором (100 мл), высушивают над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на колонке с силикагелем, элюируют MeOH/ДХМ (1:20) с получением соединения, указанного в названии изобретения (6,7 г, 86%). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 618,2.

Этап 8: 4-(2-(2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)-2-метил-N,N-бис(метил-d3)бензамид

К суспензии 4-(5-(2,6-дихлорбензоил)-2-(2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)-2-метил-N,N-бис(метил-d3)бензамида (6,7 г, 10,9 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляют раствор NaOH (2,0 г, 50 ммоль) в воде (50 мл). Смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры затем экстрагируют EtOAc (100 мл×3). Комбинированную органическую фазу промывают солевым раствором (100 мл), высушивают над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством кристаллизации EtOH с получением примера 128 (3,5 г, 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,46 (brs, 2H), 2,95 (brs, 2H), 2,62 (brs, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (brs, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 446,5.

Биологическая активность.

Исследование активности киназы НРК1 при 1 мМ АТФ.

Соединения, раскрытые в данном документе, тестируют в отношении ингибирования активности киназы НРК1 (aa1-346, Life Technologies) в исследованиях, основанных на времязрешенном флуоресцентном индуктивно-резонансном переносе энергии (TR-FRET). Исследования проводят в 384-луночных низкообъемных планшетах черного цвета в реакционной смеси, содержащей киназу НРК1 (40 нМ), 1 мМ АТФ, 0,5 мкМ субстрат STK1 и 0-10 мкМ соединение в буфере, содержащем 50 мМ HEPES, 0,01% БСА, 0,1 мМ Ортованадат, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, pH=7,0, 0,005% Tween-20 (Твин 20). Киназу инкубируют с соединениями, раскрытыми в данном документе, или ДМСО в течение 60 мин при комнатной температуре и реакцию инициируют добавлением АТФ и субстрата STK1. После реакции при комнатной температуре в течение 120 мин, добавляют эквивалентный объем останавливающего/детектирующего раствора согласно инструкции производителя (CisBio). Останавливающий/детектирующий раствор содержал STK Antibody-Cryptate и XL665-конъюгированный стрептавидин в детектирующем буфере. TR-FRET сигналы (соотношение испускания флуоресценции при длине волны 665 нм к испусканию при 620 нм с возбуждением при 337 нм) регистрируют при помощи планшетного ридера PHERAstar FS (BMG Labtech). Фосфорилирование субстрата STK1 приводило к связыванию STK Antibody-Cryptate с биотинилированным субстратом STK1, который замещал флуоресцентный донор (Eu³⁺ криптат) в непосредственной близости к акцептору (Стрептавидин-XL665), таким образом, приводя к высокой степени флуоресцентного резонансного переноса энергии. Ингибирование НРК1 в присутствии повышающихся концентраций соединений вычисляют на основании соотношения флуоресценции при 665 нм к таковой при 620 нм. IC₅₀ для каждого соединения получают при помощи подгонки данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению при помощи программного обеспечения Graphpad Prism. Соединения, раскрытые в данном документе, показали значения ферментативной активности, как в таблице.

Ферментативная активность IC₅₀ (нМ) для соединений, раскрытых в данном документе

№ соединения.	Ферментативная активность IC ₅₀ (нМ)	№ соединения.	Ферментативная активность IC ₅₀ (нМ)
1	24	2	26
3	12	4	92
5	21	6	32
7A	34	7B	31
8	36	9	62
10	11	11	74
12	52	13	45
14	12	15	17
16	88	17	24
18	7	19	13
20	65	21	75
22	11	23	122
24	75	25	49
26	63	27	26
28	67	29	46
30	63	31	53
32	71	33	49
34	42	35	19
36	39	37	35
38	65	39	186
40	17	41	54
42	85	43	37
44	82	45	52
46	65	47	22
48	65	49	67
50	137	51	36
52	74	53	78
54	68	55	89
56	93	57	14
58	21	59	16
95	71	126	43
127	86	128	21

Цитотоксичность на модели пролиферации клеток НЕК293 (исследование жизнеспособности клеток НЕК293).

Способы.

В данном исследовании используют клеточную линию НЕК293. Клеточные линии выдерживают в DMEM (модифицированная среда Игла-Дульбекко), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (Thermo Fisher), 50 единиц/мл пенициллина и стрептомицина (Thermo Fisher), и хранят при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂ в воздухе. Клеточные линии восстанавливают из замороженных продуктов, которые оставляют в течение 50 пассажей из оригинальных закупленных клеток. Рост-ингибиторную активность соединений на клетки НЕК293 определяют при помощи люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega). 3000 клеток на лунку засеивают в 96-луночный планшет для обеспечения логарифмического роста в течение 3 дневного периода обработки. Клетки обрабатывают 10-кратными разведениями. Конечная концентрация соединения составляла от 0 до 10 мкМ. После 3-дневной обработки тестовыми соединениями, добавляют 30 мкл реагента CellTiter-Glo к 100 мкл среды для культивирования клеток на лунку. Смесь перемешивают на орбитальном шейкере в течение 2 мин для достижения клеточного лизиса, с последующими 10 мин инкубации при комнатной температуре для развития и стабилизации люминесцентного сигнала, который соответствовал количеству АТФ и таким образом количеству метаболически активных клеток. Люминесцентный сигнал

измеряют при помощи ридера PHERAstar FS (BMG Labtech). Значения IC_{50} для клеточной жизнеспособности определяют при помощи Dotmatics.

№ соединения	IC_{50} жизнеспособности клеток НЕК293 (нМ)	№ соединения	IC_{50} жизнеспособности клеток НЕК293 (нМ)
1	3646	2	3338
3	1272	6	5559
10	1417	15	1037
16	Более 10000	20	3872
38	2187	95	5181
126	Более 10000	127	3128

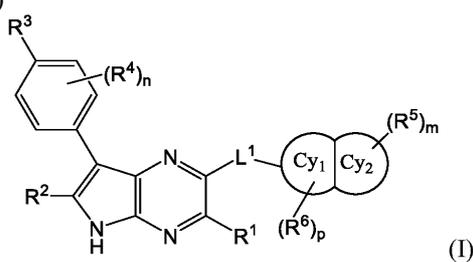
Следует понимать, что, если любая публикация предшествующего уровня техники упомянута в данном документе; такая ссылка не является допущением, что данная публикация образует часть общедоступных знаний в области техники в любой стране.

Описания всех публикаций, патентов, патентных заявок и опубликованных патентных заявок, относящихся к данному документу, включены посредством ссылки во всей их полноте.

Хотя вышеизложенное изобретение описано довольно подробно при помощи иллюстраций и примеров в целях ясности понимания, специалистам в области техники будет очевидно, что определенные незначительные изменения и модификации могут быть сделаны на практике. Таким образом, описание и примеры не являются ограничивающими объем данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



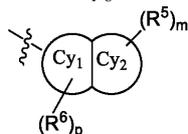
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

где R^1 и R^2 каждый независимо представляет собой водород, галоген и $-C_{1-8}$ алкил;

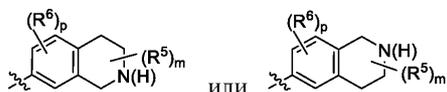
R^3 представляет собой $-CONR^{3a}R^{3b}$; R^{3a} и R^{3b} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; указанный $-C_{1-8}$ алкил замещен по меньшей мере одним заместителем R^{3c} , независимо выбранным из $-CN$, $-OR^{3f}$ и 3-7-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота или кислорода; R^{3f} представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; или R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют 4-12-членное кольцо, где указанное кольцо содержит 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода в качестве члена(ов) кольца, указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R^{3c} ; R^{3c} каждый независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, оксо, $-OR^{3f}$ или $-NR^{3f}R^{3g}$, указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном, где R^{3f} и R^{3g} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил;

n представляет собой 0, 1 или 2; R^4 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-CN$, $-OR^{3a}$ или $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$, указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{3d} , R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; R^{3d} каждый независимо представляет собой галоген или $-C_{1-8}$ алкил;

L^1 представляет собой одинарную связь или $-C_{1-8}$ алкилен;



представляет собой



p представляет собой 0, 1, 2 или 3; m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

R^6 в каждом случае независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, $-OR^{6a}$ или $-NR^{6a}R^{6b}$, указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{6d} ; R^{6a} и R^{6b} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; R^{6d} каждый независимо представляет собой водород, галоген или $-C_{1-8}$ алкил;

R^5 в каждом случае независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкил-циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, $-CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ или $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-8}$ алкил-циклоалкила, гетероциклила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5d} ;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{1-8}$ алкил- $-C_{1-8}$ алкокси, циклоалкил, $-C_{1-8}$ алкил-гетероцикл, $-C_{1-8}$ алкил-арил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{1-8}$ алкил- $-C_{1-8}$ алкокси, циклоалкила, $-C_{1-8}$ алкил-гетероциклила, $-C_{1-8}$ алкил-арила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5c} ;

R^{5a} и R^{5b} , вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, формируют 3-12-членное кольцо, указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R^{5c} ;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR^{5f}$, $-SO_2R^{5f}$, $-SO_2NR^{5f}R^{5g}$, $-POR^{5f}R^{5g}$, $-COR^{5f}$, $-CO_2R^{5f}$, $-CONR^{5f}R^{5g}$, $-C(=NR^{5h})NR^{5f}R^{5g}$, $-NR^{5f}R^{5g}$, $-NR^{5f}COR^{5g}$, $-NR^{5h}CONR^{5f}R^{5g}$, $-NR^{5f}CO_2R^{5h}$, $-NR^{5h}SONR^{5f}R^{5g}$, $-NR^{5h}SO_2NR^{5f}R^{5g}$ или $-NR^{5f}SO_2R^{5g}$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, $-C_{1-8}$ алкила, $-OR^{5i}$, $-NR^{5i}R^{5j}$, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила;

R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , R^{5i} и R^{5j} каждый независимо представляет собой водород, оксо, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкокси, гидроксид, $-C_{1-8}$ алкокси- $-C_{1-8}$ алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил; где

указанный циклоалкил представляет собой углеводородную группу, выбранную из насыщенных циклических углеводородных групп, содержащих моноциклические и полициклические группы, и содержащую от 3 до 12 атомов углерода;

указанный арил представляет собой фенил или нафтил;

указанный гетероарил представляет собой группу, выбранную из: 5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, где оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод;

7-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, где оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и 11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, где оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и указанный гетероцикл, в дополнение к гетероциклилу в определении R^{3c} , представляет собой неароматическую гетероциклическую группу, содержащую один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO_2 в качестве членов кольца, где оставшиеся члены кольца представляют собой углерод.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^3 представляет собой $-CONR^{3a}R^{3b}$, R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют моноциклическое 3-8-членное кольцо или бициклическое 7-12-членное спирокольцо, где указанное кольцо содержит 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода в качестве члена(ов) кольца.

3. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^4 независимо представляет собой галоген, метил, $-CN$, $-OR^{3a}$ или $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$.

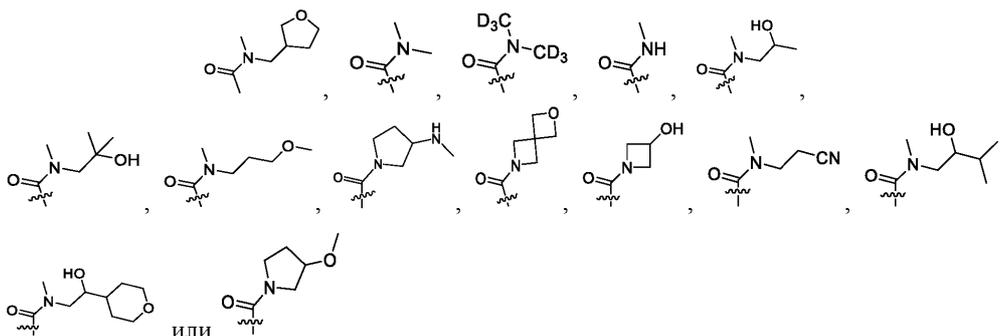
4. Соединение по п.3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} в определении R^4 каждый независимо представляет собой водород или метил.

5. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^1 и R^2 каждый представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил.

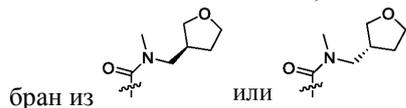
6. Соединение по п.5, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^1 и R^2 каждый представляет собой водород или метил.

7. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где указанный $-C_{1-8}$ алкил в R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

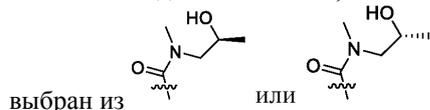
8. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^3 выбран из



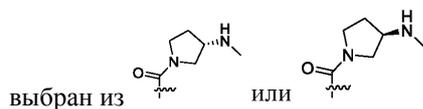
9. Соединение по п.8, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^3 вы-



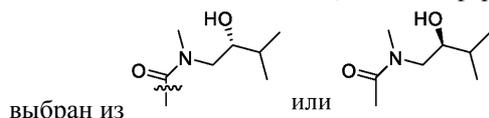
10. Соединение по п.8, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^3



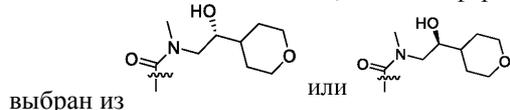
11. Соединение по п.8, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^3



12. Соединение по п.8, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^3



13. Соединение по п.8, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^3



14. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где указанный 3-7-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота или кислорода, в R^{3c} выбран из пиперазинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила или пирролидинила.

15. Соединение по пп.1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где n представляет собой 0 или 1; R^4 выбран из $-C_{1-8}$ алкила, галогена, CN, OR^{3a} или $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$, указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{3d} ; R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; R^{3d} каждый независимо представляет собой галоген или $-C_{1-8}$ алкил.

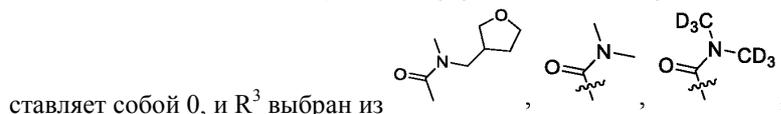
16. Соединение по п.15, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^4 выбран из метила, галогена, CN, $-OR^{3a}$ или $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$.

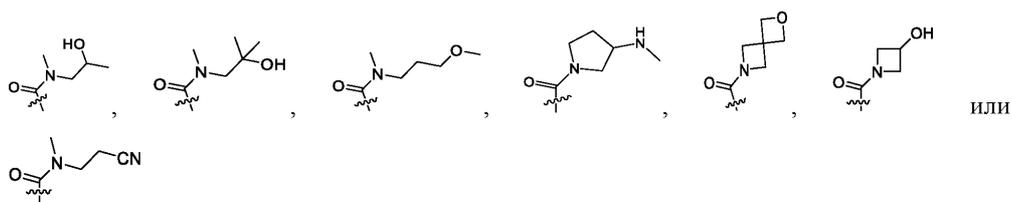
17. Соединение по п.15, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} каждый независимо представляет собой водород или метил.

18. Соединение по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где n представляет собой 2, и R^4 представляет собой галоген.

19. Соединение по п.1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где n представляет собой 1 или 2, и R^4 выбран из метила, F, OH, CN или $-CHF_2$.

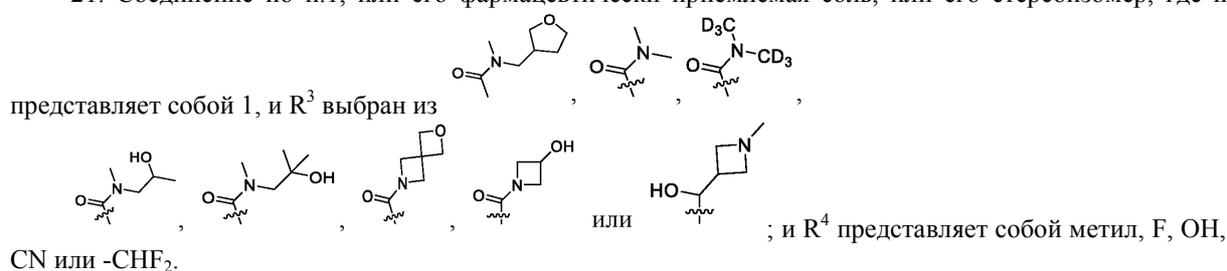
20. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где n пред-





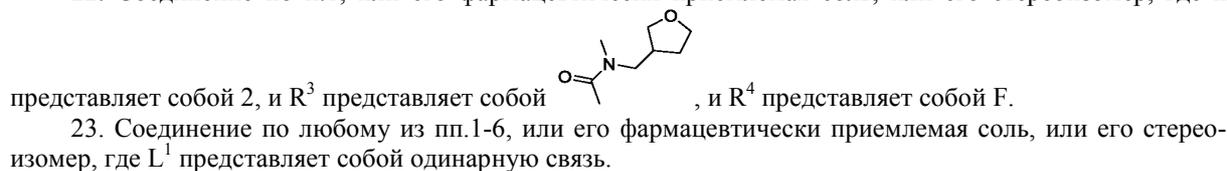
21. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где p

представляет собой 1, и R^3 выбран из



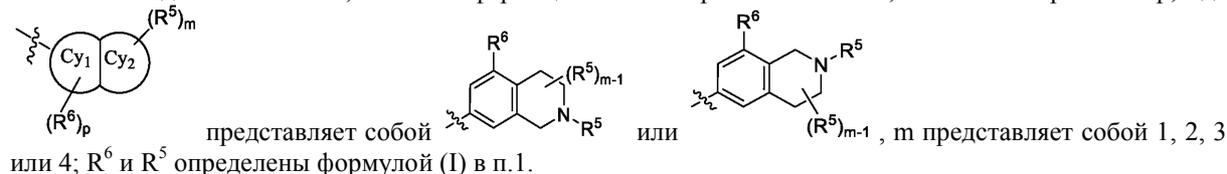
22. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где p

представляет собой 2, и R^3 представляет собой

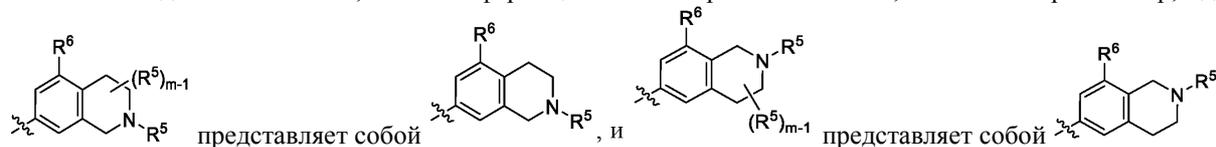


23. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где L^1 представляет собой одинарную связь.

24. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где



25. Соединение по п.24, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где



26. Соединение по п.24, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 и R^6 представляют собой $-\text{C}_{1-8}$ алкил.

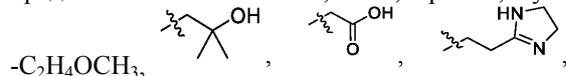
27. Соединение по п.26, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 и R^6 независимо представляют собой метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-метил-1-пропил, 1-метилпропил или трет-бутил.

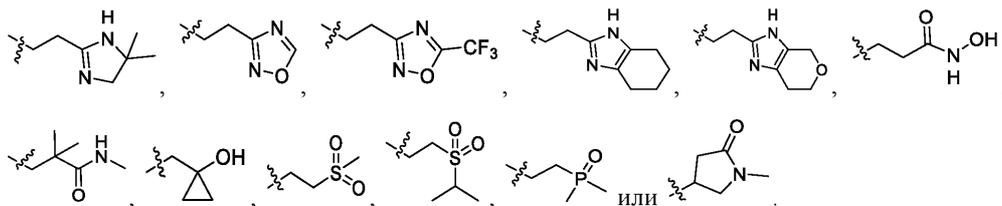
28. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^6 выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

29. Соединение по п.24 или 25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из $-\text{C}_{1-8}$ алкила, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-циклоалкила, гетероарил или гетероциклила или гетероарила, указанный $-\text{C}_{1-8}$ алкил, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-циклоалкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5d} , R^{5d} выбран из $-\text{C}_{1-8}$ алкила, $-\text{OR}^{5f}$, $-\text{NR}^{5f}\text{R}^{5g}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5f}$, гетероарила, гетероциклила, $-\text{SO}_2\text{R}^{5f}$, $-\text{POR}^{5f}\text{R}^{5g}$, $-\text{CONR}^{5f}\text{R}^{5g}$, оксо или $-\text{CF}_3$; R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляет собой водород, $-\text{C}_{1-8}$ алкил, $-\text{C}_{1-8}$ алкокси или гидроксил.

30. Соединение по п.29, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из метила, этила, 1-пропила, 2-пропила, 1-бутила, 2-метил-1-пропила, 1-метилпропила или трет-бутила.

31. Соединение по п.29, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 представляет собой метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $\text{C}_2\text{H}_4\text{NHCH}_3$,



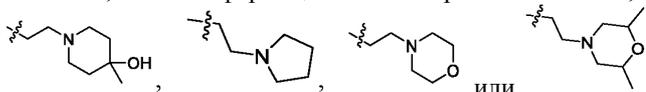


32. Соединение по п.24 или 25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 представляет собой $-NR^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2NR^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2NR^{5a}R^{5b}$, R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членное кольцо, где указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R^{5c} ; R^{5c} каждый независимо выбран из C_{1-8} алкила или OR^{5f} , R^{5f} каждый независимо выбран из водорода или $-\text{C}_{1-8}$ алкила.

33. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5c} каждый независимо выбран из метила, этила или OR^{5f} .

34. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5f} каждый независимо выбран из водорода, метила или этила.

35. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5



представляет собой

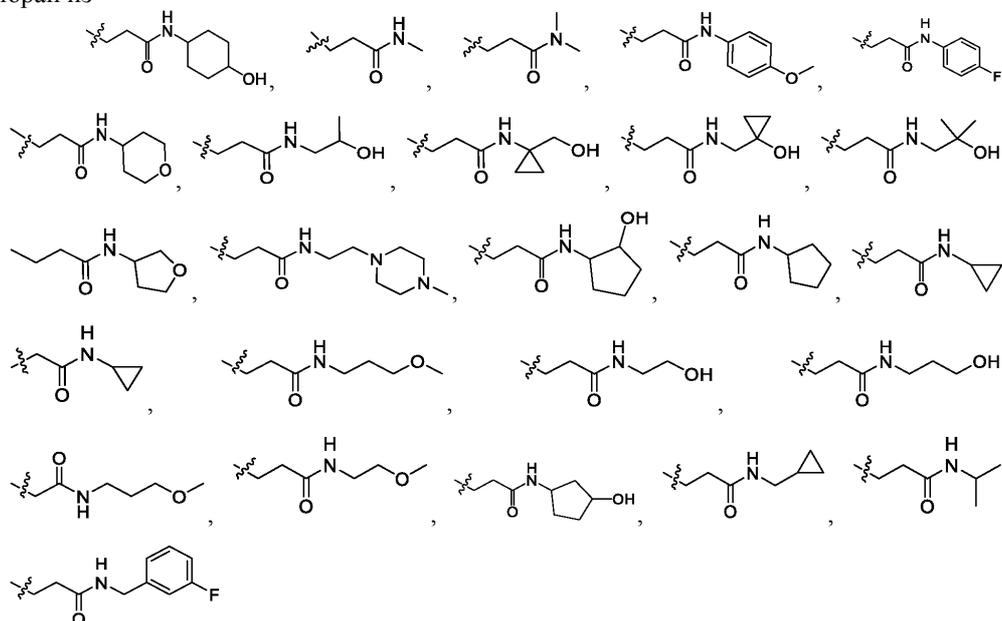
36. Соединение по п.24 или 25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из $-\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, где R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород, $-\text{C}_{1-8}$ алкил, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил-, циклоалкил, гетероцикл, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-гетероцикл, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-арил, -арил или гетероарил, каждый из указанных $-\text{C}_{1-8}$ алкила, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкила-, циклоалкила, гетероцикла, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-гетероцикла, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-арила, -арила, или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5c} ; R^{5c} независимо представляет собой водород, OR^{5f} , $-\text{C}_{1-8}$ алкил, гетероцикл, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-арил или C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил-; R^{5f} каждый независимо выбран из водорода, $-\text{C}_{1-8}$ алкила и циклоалкила.

37. Соединение по п.36, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5f} каждый независимо выбран из водорода, метила, этила и циклоалкила.

38. Соединение по п.36, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из $-\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$, где R^{5a} представляет собой водород или $-\text{C}_{1-8}$ алкил; R^{5b} выбран из $-\text{C}_{1-8}$ алкила, циклоалкила, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-гетероцикла, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-арила, гетероцикла, арила, указанный $-\text{C}_{1-8}$ алкил, циклоалкил, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-гетероцикл, $-\text{C}_{1-8}$ алкил-арил, гетероцикл, арил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5c} , R^{5c} выбран из галогена, $-\text{CH}_2\text{OH}$ или OR^{5f} , R^{5f} выбран из водорода, циклоалкила или $-\text{C}_{1-8}$ алкила.

39. Соединение по п.38, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5a} представляет собой водород, метил или этил.

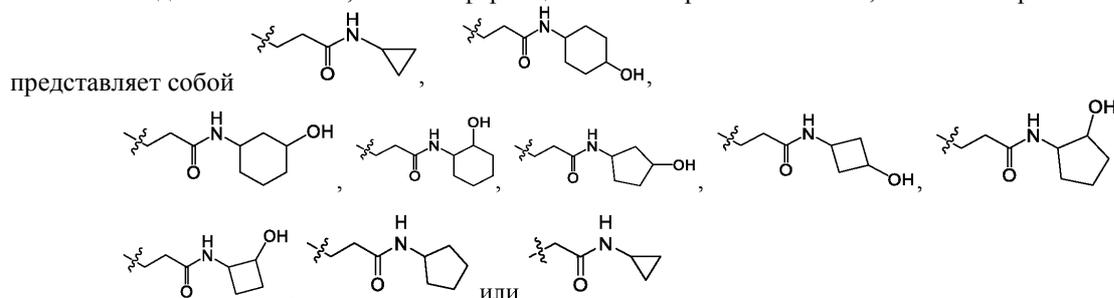
40. Соединение по п.38 или 39, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из



41. Соединение по п.36, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 представляет собой $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, R^{5a} представляет собой водород или метил; и R^{5b} представляет собой циклоалкил; указанный циклоалкил необязательно замещен OH , $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$.

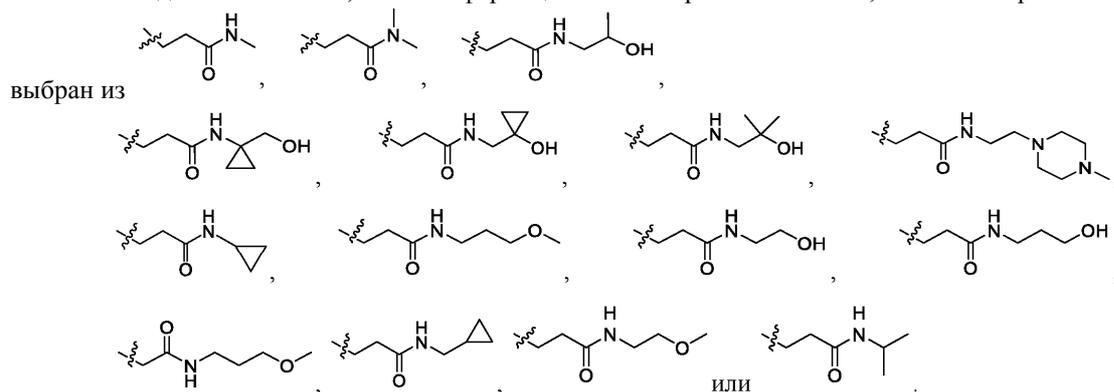
42. Соединение по п.41, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5b} выбран из циклопропильной, циклобутильной, циклопентильной, циклогексенильной, циклогексанильной, циклогептильной, циклооктильной, циклононильной, циклодецильной, циклоундецильной и циклододецильной групп.

43. Соединение по п.41, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5



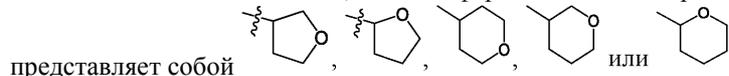
44. Соединение по п.36, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 представляет собой $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, R^{5a} представляет собой водород или метил; и R^{5b} выбран из $-\text{C}_{1-8}$ алкила, циклоалкила или $-\text{C}_{1-8}$ алкил-гетероцикла, указанный $-\text{C}_{1-8}$ алкил, циклоалкил или $-\text{C}_{1-8}$ алкил-гетероцикл необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5c} , R^{5c} выбран из циклоалкила, $-\text{C}_{1-8}$ алкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$ или OR^{5f} , R^{5f} выбран из водорода или $-\text{C}_{1-8}$ алкила.

45. Соединение по п.44, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5



46. Соединение по п.36, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 представляет собой $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, R^{5a} представляет собой водород или метил; и R^{5b} представляет собой гетероцикл или арил, указанный гетероцикл или арил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5c} , выбранным из галогена, $-\text{C}_{1-8}$ алкила или $-\text{OR}^{5f}$; R^{5f} каждый независимо представляет собой водород или $-\text{C}_{1-8}$ алкил.

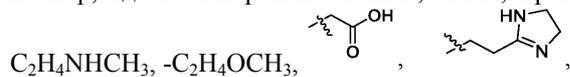
47. Соединение по п.46, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5b}

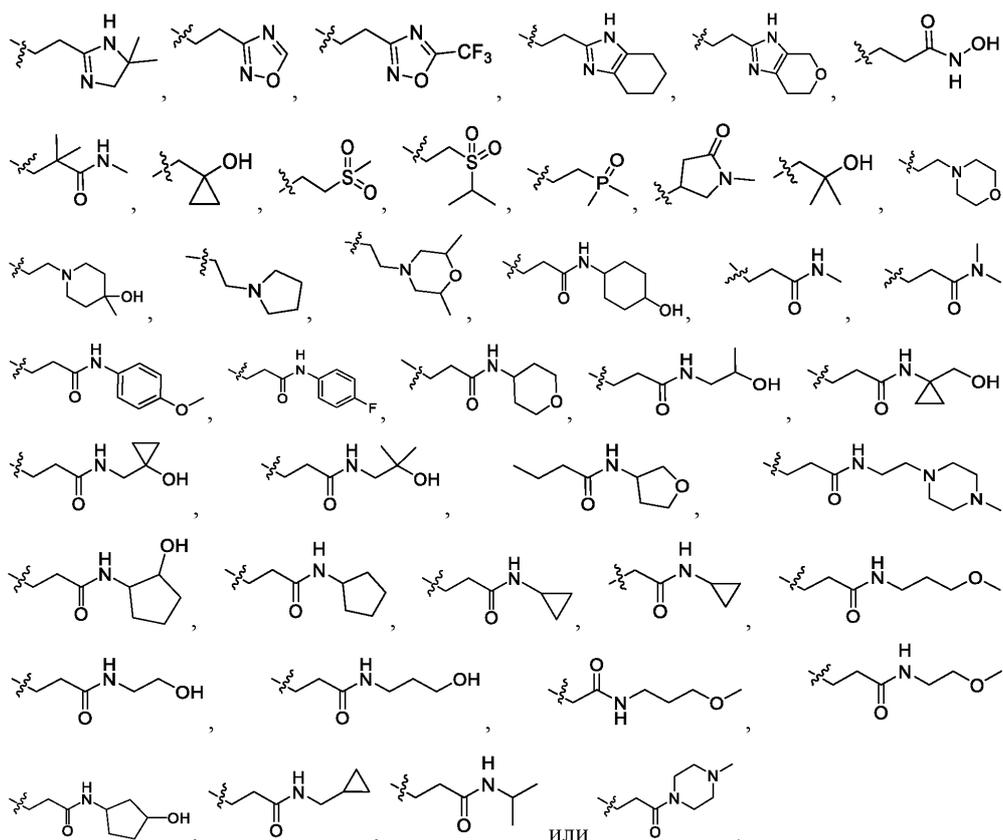


48. Соединение по п.46, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5b} представляет собой фенил.

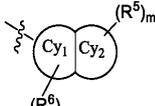
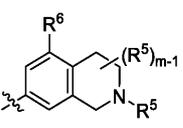
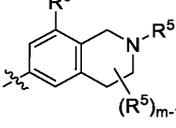
49. Соединение по п.24 или 25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из $-\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$, где R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членное кольцо, где указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, указанное кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним заместителем R^{5c} ; R^{5c} каждый независимо представляет собой галоген, $-\text{C}_{1-8}$ алкил, $-\text{OR}^{5f}$, R^{5f} каждый независимо представляет собой водород или $-\text{C}_{1-8}$ алкил.

50. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^5 выбран из метила, этила, пропила, бутила, пентила или гексила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$,

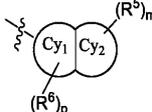
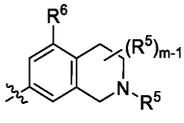
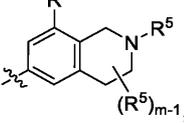




51. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стерео-

изомер, где  представляет собой  или , m представляет собой 2, 3 или 4, R^5 каждый независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкил-циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, $-CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ или $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{1-8}$ алкил-циклоалкила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{5d} , R^6 , R^{5a} , R^{5b} и R^{5d} определены формулой (I).

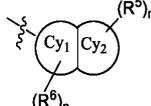
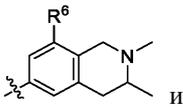
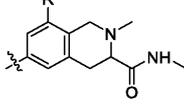
52. Соединение по п.51, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где

 представляет собой  или , m представляет собой 2, R^5 каждый независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил или $-CONR^{5a}R^{5b}$, R^{5b} и R^{5d} представляют собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; R^6 выбран из $-C_{1-8}$ алкила, $-OR^{6a}$ или $-NR^{6a}R^{6b}$, указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем R^{6d} , R^{6a} и R^{6b} каждый представляют собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; R^{6d} каждый независимо представляет собой водород, галоген или $-C_{1-8}$ алкил.

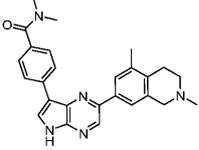
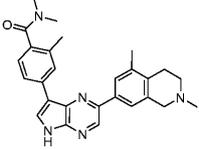
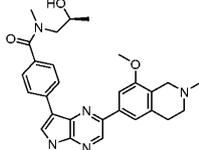
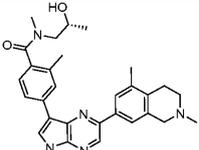
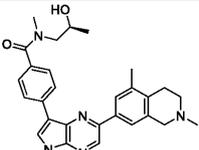
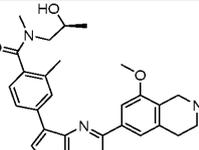
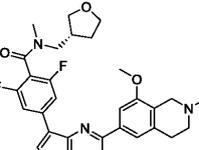
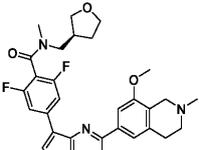
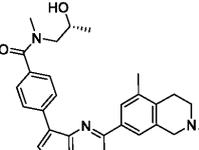
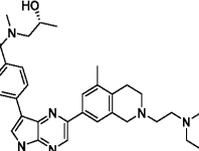
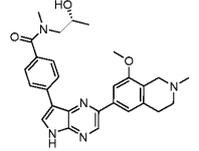
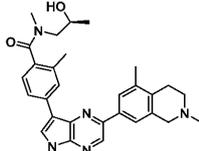
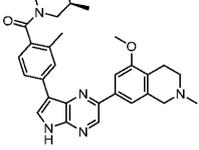
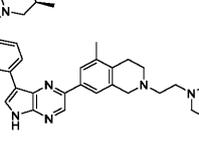
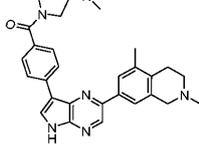
53. Соединение по п.52, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{5b} и R^{5d} представляют собой водород, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

54. Соединение по п.52, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^6 выбран из $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, $-CHF_2$ или $-C(CH_3)_2OH$.

55. Соединение по любому из пп.52-54, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стерео-

изомер, где  представляет собой  или ; R^6 выбран из $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, $-CHF_2$ или $-C(CH_3)_2OH$.

56. Соединение, выбранное из:

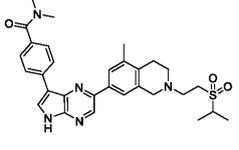
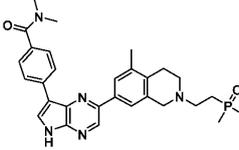
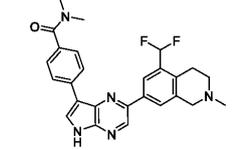
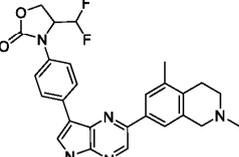
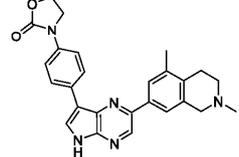
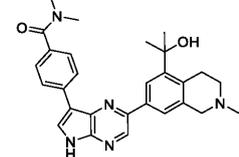
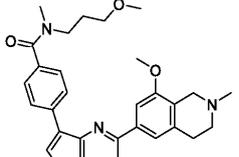
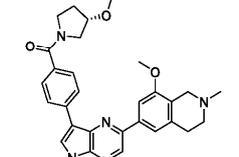
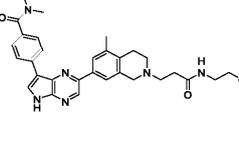
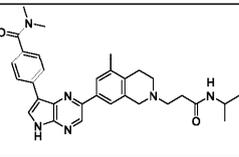
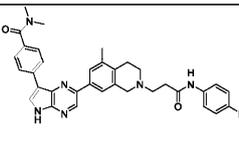
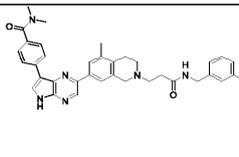
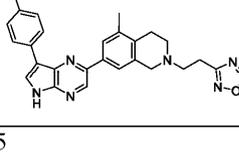
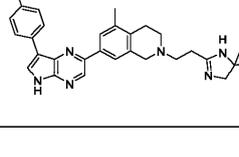
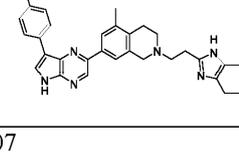
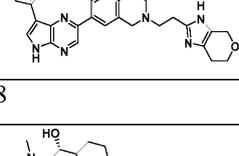
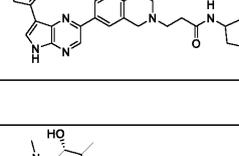
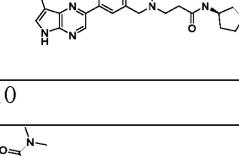
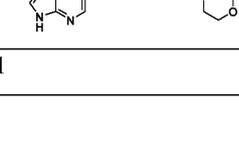
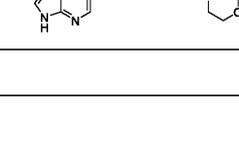
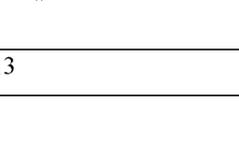
		
1	2	3
		
4	5	6
		
7A	7B	8
		
9	10	11
		

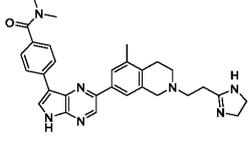
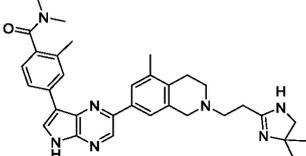
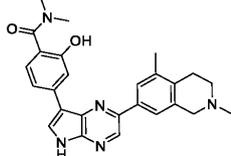
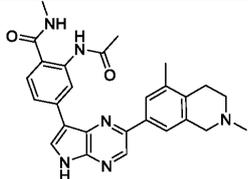
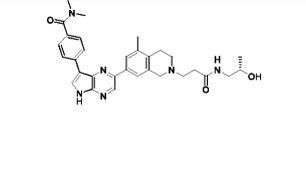
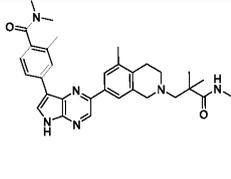
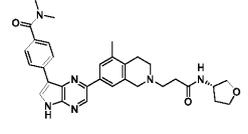
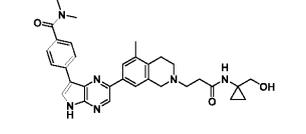
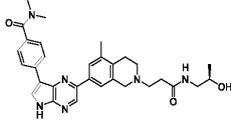
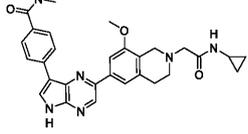
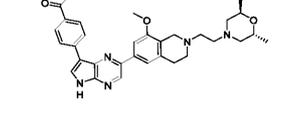
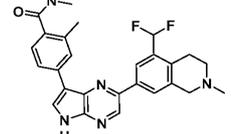
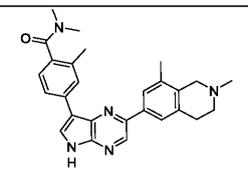
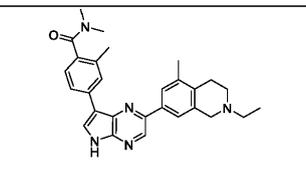
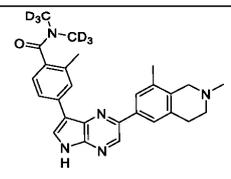
12	13	14
15	16	17
18	19	20
21	22	23
24	25	26
27	28	29
30	31	32

33	34	35
36	37	38
39	40	41
42	43	44
45	46	47
48	49	50
51	52	53
54	55	56

57	58	59
60	61	62
63	64	65
66	67	68
69	70	71
72	73	74

75	76	77
78	79	80
81	82	83
84	85	86
87	88	89
90	91	92

		
93	94	95
		
96	97	98
		
99	100	101
		
102	103	104
		
105	106	107
		
108	109	110
		
111	112	113

		
114	115	116
		
117	118	119
		
120	121	122
		
123	124	125
		
126	127	128

или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

57. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-56 или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

58. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп.1-56 или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2