

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048076

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.23

(21) Номер заявки
202392225

(22) Дата подачи заявки
2022.03.11

(51) Int. Cl. A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/00 (2006.01)
C07D 471/02 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ТЕТРАГИДРОИНДОЛИЗИН-1-КАРБОКСАМИД В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ BCL-2

(31) 63/160,208

(32) 2021.03.12

(33) US

(43) 2023.10.27

(86) PCT/US2022/019998

(87) WO 2022/192703 2022.09.15

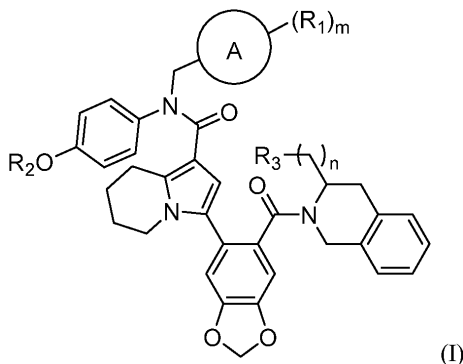
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЙЛ ТЕРАПЕВТИКС, ИНК (US)

(56) US-A1-20180186771
WO-A1-2020229429
US-A1-20150051189

(72) Изобретатель:
Абагян Рубен, Кисиль Владимир
(US), Парчинский Владислав
Зенонович (RU), Пушечников
Алексей, Иващенко Александр
Васильевич, Орри Эндрю, Лам Поло
Чун-Хунг, Савчук Николай (US)

(74) Представитель:
Шмакова Е.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение направлено на ингибиторы белков BCL-2, применимые для лечения заболеваний и нарушений, модулируемых указанным ферментом, и имеющие формулу (I):



048076 B1

048076 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/160,208, поданной 12 марта 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение направлено на ингибиторы белков В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2). Описанные здесь ингибиторы могут быть полезны при лечении заболеваний или нарушений, связанных с BCL-2. В частности, изобретение касается соединений и фармацевтических композиций, ингибирующих BCL-2, способов лечения заболеваний или расстройств, связанных с BCL-2, и способов синтеза этих соединений.

Уровень техники

Апоптоз, или запрограммированная гибель клеток, представляет собой физиологический процесс, который имеет решающее значение для эмбрионального развития и поддержания тканевого гомеостаза.

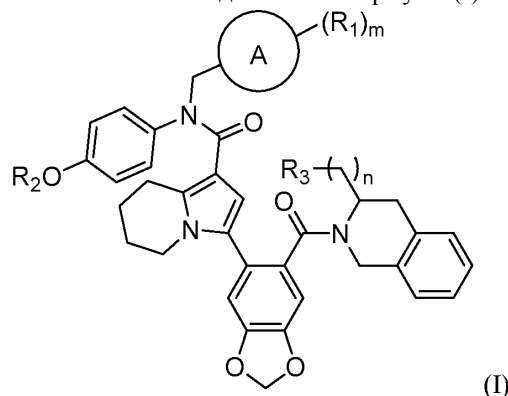
Нарушение регуляции апоптоза связано с некоторыми патологиями. Повышенный апоптоз связан с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемия. И наоборот, дефицит реализации апоптоза играет существенную роль в развитии раковых заболеваний и их химиорезистентности, при аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях и вирусных инфекциях. Соответственно, отсутствие апоптоза является одним из фенотипических признаков рака (Hanahan, D. et al, Cell, 2000, 100, 57-70).

Семейство белков BCL-2 играет основную роль в онкогенезе. Белки BCL-2 характеризуются наличием доменов гомологии BCL-2 (BH). Антиапоптотические белки содержат все домены BH1-4; проапоптотические белки содержат либо только домен BH3, либо несколько доменов BH. Домен BH3 необходим для выполнения проапоптотической функции этих белков. В антиапоптотических белках домен BH3 остается скрытым или скрытым внутри других доменов BH, и, следовательно, они функционируют исключительно как защитники выживания клеток. Белки BCL-2 используют домены BH для взаимодействия друг с другом. Антиапоптотические белки BCL-2 взаимодействуют с проапоптотическими членами и ингибируют их функцию для поддержания клеточного гомеостаза. Именно изменение баланса между антиапоптотическими и проапоптотическими белками BCL-2 может решить судьбу раковых клеток. Противораковые терапевтические средства, нацеленные на семейство BCL-2, в основном сосредоточены на нейтрализации одного или нескольких антиапоптотических членов путем ингибирования их функции с использованием низкомолекулярных ингибиторов или путем подавления их экспрессии с использованием антисмысловых олигонуклеотидов. Идея заключалась в том, чтобы ингибировать функцию антиапоптотических членов BCL-2 и, таким образом, позволить проапоптотическим членам вызывать гибель клеток в раковых клетках. Однако было обнаружено, что раковые клетки, обработанные ингибиторами Bcl-2, активируют другие антиапоптотические белки семейства BCL-2 или не-BCL-2, участвующие в выживании клеток, что приводит к терапевтической резистентности.

Существует потребность в терапевтических агентах, которые могут индуцировать гибель клеток в опухолях или раке с повышенной экспрессией BCL-2. Это изобретение предназначено для удовлетворения этих неудовлетворенных потребностей, связанных с текущей терапией ингибирования BCL-2.

Краткое описание изобретения

Первый аспект изобретения относится к соединениям Формулы (I):



и их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры, где: кольцо А выбирают из арила или гетероарила;

каждый R₁ независимо выбирают из галогена, -OH, -CN, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, арила, -C(O)OR₄ и -C(O)NR₅R₆, где арил необязательно замещен одним или несколькими R₇;

R₂ выбирают из H, C₁-C₆ алкила и -C(O)R₄;

R₃ выбирают из 3-8-членного гетероцикла, -O(CH₂O)₆R₈ и -N(R₉)₂, где гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими R₁₀;

каждый R_4 независимо выберут из H и C_1-C_6 алкила;
 каждый R_5 независимо выберут из H, C_1-C_6 алкила, $-(CH_2)_pOR_{11}$, $-(CH_2)_pN(R_{11})_2$ и $S(O)_2R_{11}$;
 каждый R_6 независимо выберут из H и C_1-C_6 алкила;

или R_5 и R_6 вместе с атомом, к которому они присоединены, вместе образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, дополнительно содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими R_{11} ;

каждый R_7 независимо выберут из галогена, -OH, -CN, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 галогеналкокси;

R_8 выберут из H, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила и 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими R_{10} ;

каждый R_9 независимо выберут из H, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила;

каждый R_{10} независимо выберут из C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, галогена и -OH;

каждый R_{11} независимо выберут из H и C_1-C_6 алкила;

m представляет собой целое число, выбираемое из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; и

n представляет собой целое число, выбираемое из 0, 1, 2, 3, и 4;

o представляет собой целое число, выбираемое из 0, 1, и 2; и

p представляет собой целое число, выбираемое из 0, 1, 2, 3, 4, 5, и 6.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией белков BCL-2, таких как изоформа 1 и изоформа 2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или расстройства, связанные с модуляцией белков BCL-2 эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования белков BCL-2, включая, но не ограничиваясь ими, изоформу 1 и изоформу 2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или профилактики заболевания или расстройства, описанных в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции. Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам, таутомерам или фармацевтическим композициям для применения в производстве лекарственного средства для ингибирования BCL-2 белка, таких как изоформа 1 и изоформа 2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам, таутомерам или фармацевтическим композициям для применения в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, раскрытого в настоящем документе.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств, стереоизомеров, таутомеров или фармацевтических композиций для лечения заболевания, связанного с ингибированием белков BCL-2, таких как изоформа 1 и изоформа 2. Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств, стереоизомеров, таутомеров или фармацевтических композиций для лечения описанного здесь заболевания или расстройства.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией белков BCL-2, включая рак и метастазы, включающим введение пациенту, страдающему по меньшей мере от одного из указанных заболеваний или нарушений, соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, таутомера или фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение предоставляет ингибиторы белков BCL-2, которые являются терапевтическими агентами при лечении таких заболеваний, как рак и метастазирование.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединения и композиции с улучшенным профилем эффективности и безопасности по сравнению с известными ингибиторами белка BCL-2. Настоящее изобретение также предлагает агенты с новыми механизмами действия на белок BCL-2 при лечении различных типов заболеваний, включая рак и метастазирование.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению, которое может быть получено или получено с помощью способа получения соединений, описанного в настоящем документе (на-

пример, способа, включающего одну или несколько стадий, описанных в общих процедурах А-Г).

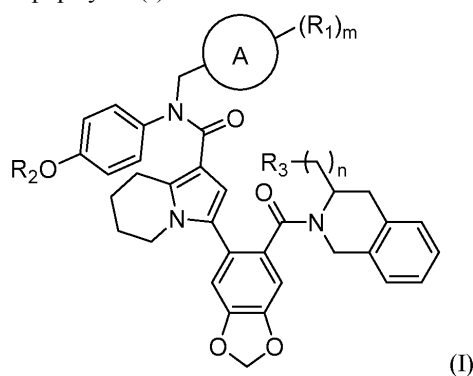
В некоторых аспектах настоящего изобретения обеспечивается промежуточное соединение, как описано в настоящем документе, подходящее для использования в способе получения соединения, описанного в настоящем документе (например, промежуточное соединение выбрано из промежуточных соединений, описанных в примерах 1-45). Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу получения соединения по настоящему изобретению.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему одну или несколько стадий, описанных в настоящем документе. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное раскрытие. В описании формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не указывает иное. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы при практическом применении или тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки и другие ссылки, упомянутые здесь, включены посредством ссылки. Приведенные здесь ссылки не считаются предшествующим уровнем техники заявленного изобретения. В случае конфликта настоящая спецификация, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. В случае противоречия между химическими структурами и названиями соединений, раскрытых в настоящем документе, химические структуры будут иметь преимущество.

Другие особенности и преимущества раскрытия будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны ингибировать активность белков BCL-2, включая, но не ограничиваясь ими, изоформу 1 и изоформу 2. В описании представлены способы лечения, предотвращения или улучшения состояния при заболевании или расстройстве, при которых BCL-2 играет роль путем введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера. Способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения различных заболеваний и расстройств, опосредованных BCL-2, путем ингибирования активности белков BCL-2. Ингибирование BCL-2 может быть эффективным подходом к лечению, профилактике или облегчению заболеваний, включая, помимо прочего, рак и метастазирование. Снижение активности BCL-2 может подавлять мутагенез рака, замедлять эволюцию опухоли и/или снижать вероятность неблагоприятных исходов, таких как лекарственная устойчивость и/или метастазы. В первом аспекте изобретения описаны соединения формулы (I):



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где цикл А, R₁, R₂, R₃, m и n описаны в настоящем документе. Подробности изобретения изложены в описании ниже. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным здесь, могут быть использованы при практическом применении или тестировании настоящего изобретения, здесь описаны иллюстративные способы и материалы. Другие черты, объекты и преимущества изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают формы множественного числа, если контекст явно не требует иного. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Определения

Артикли "a" и "an" используются в данном раскрытии для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта артикля. Например, "элемент" означает один

элемент или более одного элемента. Термин "и/или" используется в данном раскрытии для обозначения либо "и", либо "или", если не указано иное.

Термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (т.е. чистый углеводород). Альтернативно, одна и та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, он может в любой точке цепи быть связан с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным здесь. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент потенциально может содержать другие функциональные группы, но не обязательно имеет какие-либо дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при необязательном замещении описанных групп, включают, без ограничения, галоген, оксо, ОН, CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, -O-(C₂-C₆) алкенил, -O-(C₂-C₆) алкинил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, ОН, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) алкил, -C(O)(C₁-C₆) алкил, -OC(O)O(C₁-C₆) алкил, NH₂, NH((C₁-C₆) алкил), N((C₁-C₆) алкил)₂, -NHC(O)(C₁-C₆) алкил, -C(O)NH(C₁-C₆) алкил, -S(O)₂(C₁-C₆) алкил, -S(O)NH(C₁-C₆) алкил и S(O)N((C₁-C₆) алкил)₂. Сами заместители могут быть необязательно замещены. Используемый здесь термин "необязательно замещенный" также относится к терминам "замещенный" или "незамещенный", значение которых описано ниже.

Используемый в настоящем документе термин "замещенный" означает, что указанная группа или фрагмент несет один или несколько подходящих заместителей, при этом заместители могут быть связаны с указанной группой или фрагментом в одном или нескольких положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил соединяется с одним атомом арила связью или слиянием с арилом и общими двумя или более общими атомами.

Используемый здесь термин "незамещенный" означает, что указанная группа не содержит заместителей.

Если специально не указано иное, термин "арил" относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 3 ароматических колец, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. В случае наличия двух ароматических колец (бициклических и т.д.) ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или слиты (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, например, от 1 до 5 заместителей, в любой точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, -H, -галоген, -O-(C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкил, -O-(C₂-C₆) алкенил, -O-(C₂-C₆) алкинил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, -ОН, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) алкил, -C(O)(C₁-C₆) алкил, -OC(O)O(C₁-C₆) алкил, NH₂, NH((C₁-C₆) алкил), N((C₁-C₆) алкил)₂, -S(O)₂(C₁-C₆) алкил, -S(O)NH(C₁-C₆) алкил и S(O)N((C₁-C₆) алкил)₂. Сами заместители могут быть необязательно замещены. Кроме того, при наличии двух конденсированных колец определенные здесь арильные группы могут иметь насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, конденсированное с полностью ненасыщенным ароматическим кольцом. Примеры кольцевых систем этих арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталинил, тетрагидробензоаннуленил и т.п.

Если специально не указано иное, "гетероарил" означает моновалентный моноциклический или полициклический ароматический радикал, содержащий от 5 до 24 атомов в кольце, содержащий один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из N, O, S, P, Se или В, оставшиеся атомы являются С. Гетероарил, как определено здесь, также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O, S, P, Se или В. Гетероарил, как определено здесь, также означает трициклическую гетероароматическую группу, содержащую один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или В. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, описанными здесь. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолинил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-*b*]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-*b*]пиразолил, фуро[2,3-*c*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, индазолил, пирроло [2,3-*c*]пиридинил, пирроло[3,2-*c*]пиридинил, пиразоло[3,4-*c*]пиридинил, тиено[3,2-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*b*]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[де]изохинолинил, пиридо[4,3-*b*][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-*b*]пиразинил, хиназолинил, тетразола[1,5-*a*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, пирроло[3,4-*b*]пиридинил, пирроло[3,2-*b*]пиридинил, имидазо[5,4-*b*]пиридинил, пирроло[1,2-*a*]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1λ²-пирроло[2,1-*b*]пиримидин, дибензо[*b*,*d*]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-*c*]пиридинил, фуро[2,3-*c*]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, фуро[2,3-*b*]пиридинил,

бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуру[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[с][1,2,5]гиадиазолил, бензо[с][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо[д]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]гиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Кроме того, при наличии двух или более конденсированных колец гетероарильные группы, определенные в настоящем документе, могут иметь одно или несколько насыщенных или частично ненасыщенных колец, конденсированных с полностью ненасыщенным ароматическим кольцом, например, 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или V, или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота, где насыщенное или частично ненасыщенное кольцо включает от 0 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, S, P, Se или V, и необязательно замещено одним или несколькими оксо. В гетероарильных кольцевых системах, содержащих более двух конденсированных колец, насыщенное или частично ненасыщенное кольцо может быть дополнительно конденсировано с насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, описанным в настоящем документе. Примеры кольцевых систем этих гетероарильных групп включают, например, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, бензофуранил, индолинил, оксиндолил, индолил, 1,6-дигидро-7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-онил, 7,8-дигидро-6Н-пиридо[3,2-b]пирролизинил, 8Н-пиридо[3,2-b]пирролизинил, 1,5,6,7-тетрагидроциклопента[b]пиразоло[4,3-e]пиридинил, 7,8-дигидро-6Н-пиридо[3,2-b]пирролизин, пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4Н)-только, 3,4-дигидропиразио[1,2-a]индол-1(2Н)-онил или бензо[с][1,2]оксаборол-1(3Н)-олил. "Галоген" или "гало" относится к фтору, хлору, бромю или йоду. "Алкил" относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆) алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил. "Алкокси" относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода, содержащему концевой "О" в цепи, то есть -О(алкил). Примеры алкоксигрупп включают, без ограничения, метокси, этокси, пропокси, бутокси, трет-бутокси или пентокси группы.

"Алкенил" относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть несопряженной или сопряженной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил, как определено здесь, может быть линейным или разветвленным.

"Алкинил" относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит по крайней мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

Термин "алкилен" или "алкиленил" относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен за счет отщепления второго атома водорода от алкила. Как определено здесь, алкилен может также представлять собой C₁-C₆ алкилен. Алкилен может также представлять собой C₁-C₄ алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- и т.п.

"Циклоалкил" означает насыщенную или частично ненасыщенную углеводородную моноциклическую или полициклическую (например, конденсированные, мостиковые или спирокольца) систему, содержащую от 3 до 30 атомов углерода (например, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ или C₃-C₈). Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[2.2.2]октенил, декагидро-нафталинил, октагидро-1Н-инденил, циклопентенил, циклогексенил, циклогекса-1,4-диенил, циклогекса-1,3-диенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, октагидропенталенил, 3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инденил, 1,2,3,3а-тетрагидропенталенил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.1.0]пентанил, спиро[3.3]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, бицикло[2.2.2]октанил, 6-метилбицикло[3.1.1]гептанил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептанил, адамантил и их производные. В случае полициклического циклоалкила только одно из колец в циклоалкиле должно быть неароматическим.

"Гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклоалкил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной 3-10-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической (конденсированные, мостиковые или спирокольца) или 11-14-членной трициклической системе колец (конденсированные, мостиковые или спирокольца), имеющие один или несколько гетероатомов (таких как O, N, S, P, Se или V), например, 1, или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5 или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, если не указано

иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, титанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидропиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 1,4-диокса-6-азаспиро[4.5]деканил, 1-окса-6-азаспиро[4.5]деканил, 1-азаспиро[4.5]деканил, 3'H-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'H-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]ил, 3'H-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-c]пиридин]ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-окса-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-азаспиро[3.4]октан-6-ил и т.п. Термин "галогеналкил", используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, которая замещена одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т.д. Термин "галогеналкокси", используемый в настоящем документе, относится к алкоксигруппе, как определено в настоящем документе, которая замещена одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси, трихлорметокси и т.д.

Термин "пиано", используемый в данном документе, означает заместитель, имеющий атом углерода, соединенный с атомом азота тройной связью, т.е. C≡N.

Используемый здесь термин "амин" относится к первичным (где R₁-NH₂, R≠H), вторичным (где R₂-NH, R≠H) и третичным (где R₃-N, R≠H) аминам. Под замещенным амином понимается амин, в котором по крайней мере один из атомов водорода заменен заместителем.

Используемый здесь термин "амино" означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота. В частности, в термин "амино" включены NH₂, -NH(алкил) или алкиламино, -N(алкил)₂ или диалкиламино, амид-, карбамид-, мочевины и сульфамидные заместители.

Термин "сольват" относится к комплексу переменной стехиометрии, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие растворители для целей изобретения могут не влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, в которых вода является молекулой растворителя, обычно называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие переменные количества воды.

Термин "изомер" относится к соединениям, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, но различаются по физическим и/или химическим свойствам. Структурное различие может заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, соединения формулы (I) могут иметь один или несколько асимметрических атомов углерода и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей и в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

Настоящее изобретение также рассматривает изотопно-меченные соединения формулы I (например, соединения, меченные ²H и ¹⁴C). Особенно предпочтительны дейтерированные (т.е. ²H или D) и углерод-14 (т.е. ¹⁴C) изотопы из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке), и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительнее. Меченные изотопами соединения формулы I, как правило, могут быть получены с помощью следующих процедур, аналогичных описанным на схемах и/или в приведенных ниже примерах, путем замены реагента, не меченного изотопом, соответствующим реагентом, меченным изотопом.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Репрезентативные "фармацевтически приемлемые соли" включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диамино-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумерат, фунарат, глюкопнат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанлат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магния, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, слизь, напсилат, нитрат, N-метилглюкамин аммониевая соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-

бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтидид и валератные соли. "Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус. "Эффективное количество" соединения представляет собой количество соединения, эффективное для лечения или профилактики заболевания или расстройства у субъекта, как описано в настоящем документе.

Термин "носитель", используемый в данном раскрытии, охватывает носители, наполнители и разбавители и означает материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, наполнитель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

Термин "лечение" в отношении субъекта относится к улучшению по меньшей мере одного симптома расстройства субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или, по крайней мере, частичное облегчение расстройства.

Термин "расстройство" используется в данном раскрытии для обозначения и используется взаимозаменяемо с терминами "заболевание", "состояние" или "болезнь", если не указано иное.

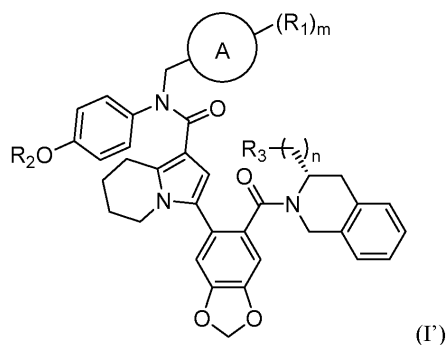
Термин "введение", используемый в данном раскрытии, относится либо к непосредственному введению раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо к введению производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции в субъект, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

Термин "пролекарство", используемый в данном описании, означает соединение, которое преобразуется *in vivo* метаболическими средствами (например, путем гидролиза) в раскрытое соединение.

Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, способным ингибировать белки BCL-2, такие как изоформа 1 и изоформа 2, которые полезны для лечения заболеваний и нарушений, связанных с модуляцией белка BCL-2.

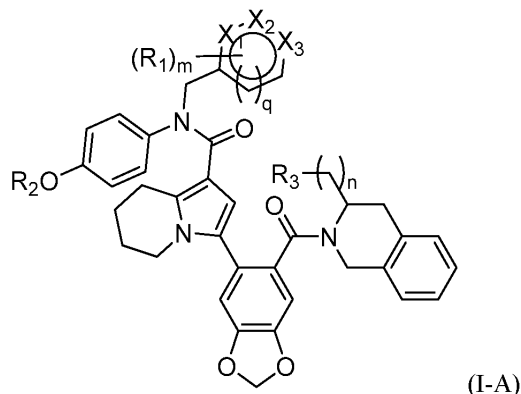
Изобретение также относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, которые могут быть полезны для ингибирования BCL-2.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I'):



и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, стереоизомеры или таутомеры.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-A):



или их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры, где:

каждый из X_1 , X_2 и X_3 независимо выбран из CH, CR_1 , N, NH, NR_1 и O; и

q представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1; и

где, когда любой из X_1 , X_2 и X_3 представляет собой NH, NR_1 или O, тогда q равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой NR_1 .

В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой NR_1 .

В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой CR_1 . В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой NR_1 .

В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления изобретения q равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения q равно 1.

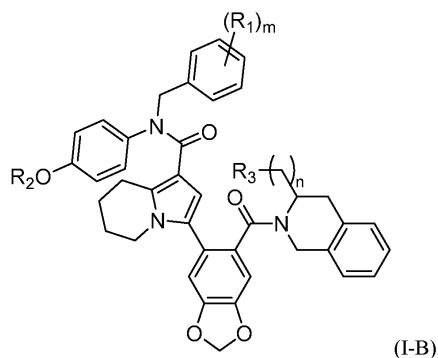
В некоторых вариантах реализации изобретения X_1 представляет собой O, а q равен 0. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой O, а q равен 0. В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой O, а q равен 0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из X_1 , X_2 и X_3 независимо выбран из CH и CR_1 .

В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой N, а X_2 и X_3 выбраны из CH и CR_1 . В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой N, а X_1 и X_3 выбраны из CH и CR_1 . В некоторых вариантах осуществления X_3 представляет собой N, а X_1 и X_2 выбраны из CH и CR_1 .

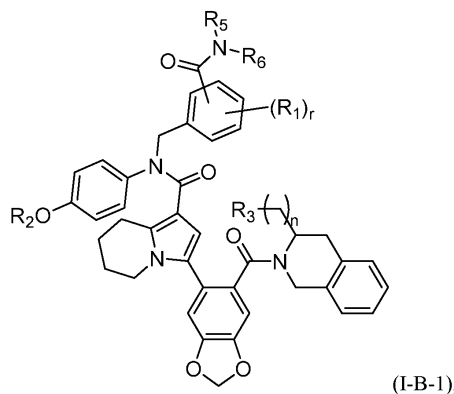
В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой N, X_2 выбран из CH и CR_1 , а X_3 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-B):



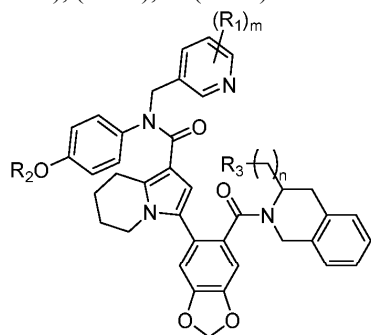
или их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-B-1):

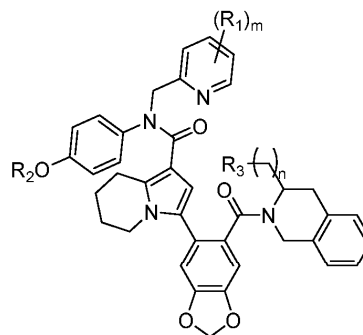


или их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры, где g представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения g равно 4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-C-1), (I-C-2), or (I-C-3):

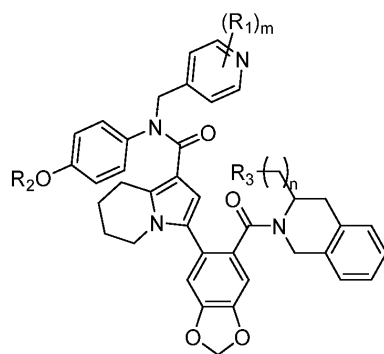


(I-C-1),



(I-C-2),

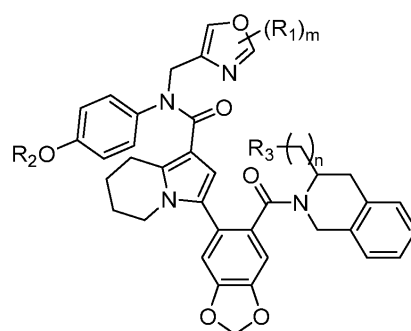
или



(I-C-3),

или их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры.

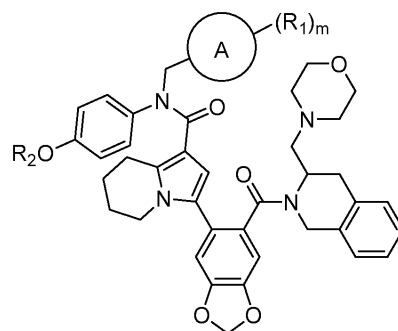
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-D):



(I-D)

и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, стереоизомеры или таутомеры.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-E):

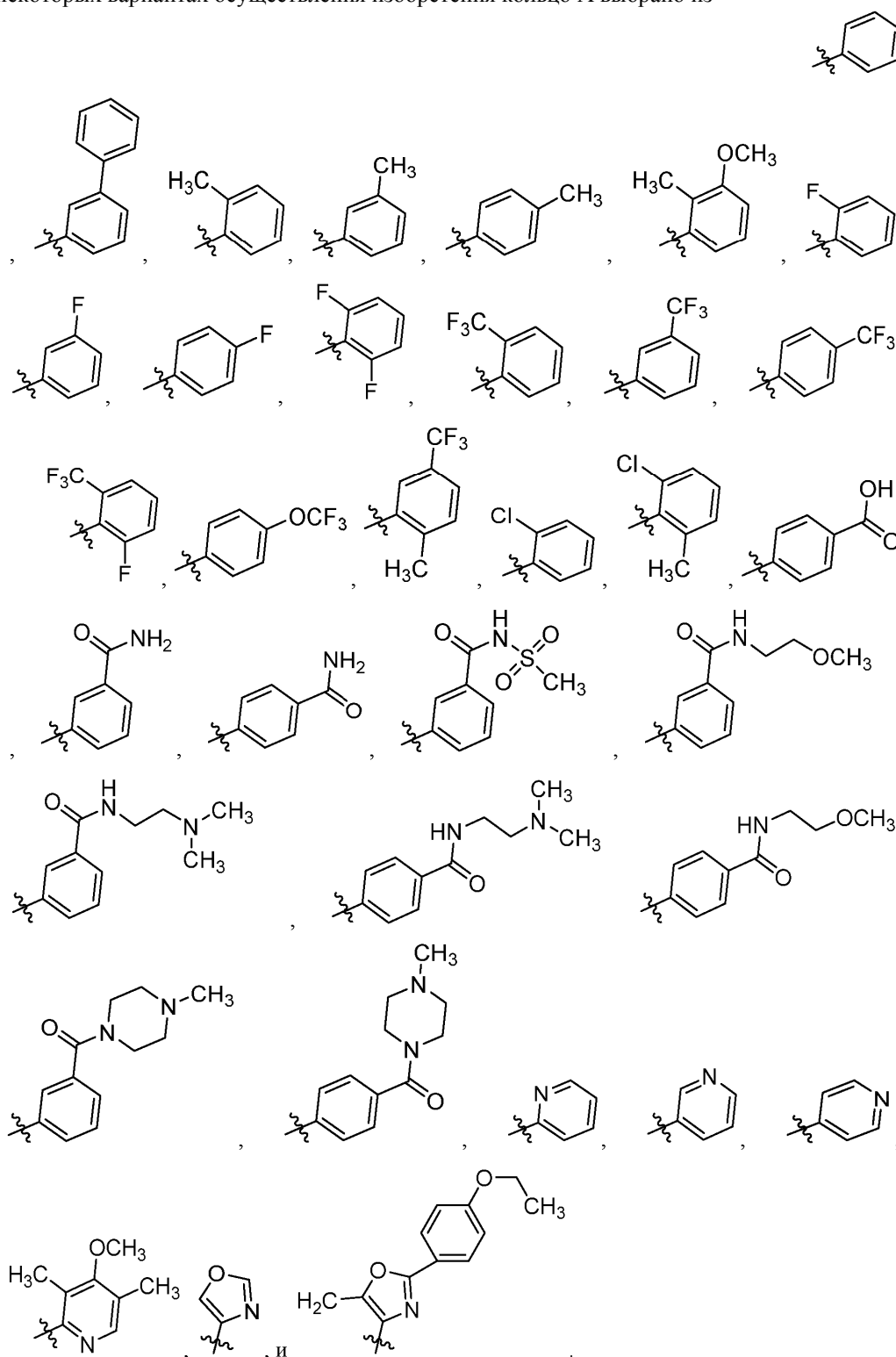


(I-E)

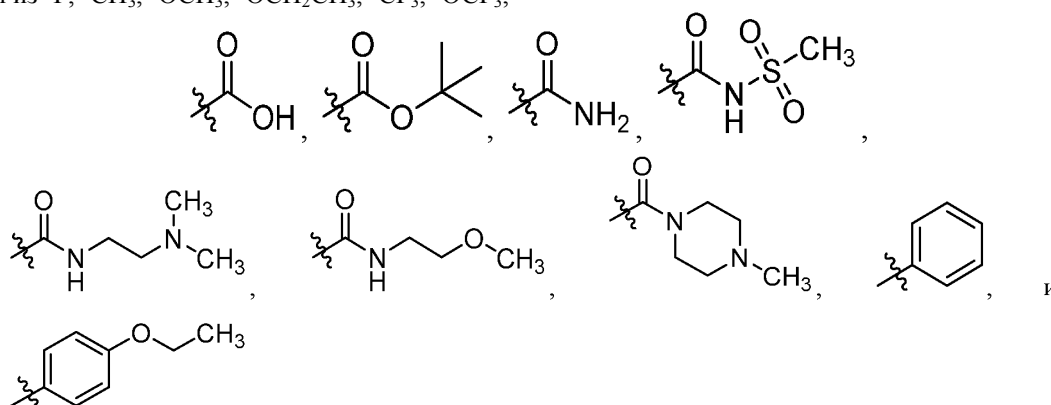
и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, стереоизомеры или таутомеры.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой арил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой оксазолил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А выбрано из



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой йод. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой -СN. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой -NO₂. В некоторых вариантах осуществления по крайней мере один R_1 представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой гексил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой C₂-C₆ алкенил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой C₂-C₆ алкинил. В некоторых вариантах осуществления по крайней мере один R_1 представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В некоторых вариантах реализации по крайней мере один R_1 представляет собой C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой C₁-C₆-галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или несколькими R₇. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими R₇. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой -C(O)NR₅R₆, где R₅ и R₆ вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием 3-10-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 1, 2, или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R_1 представляет собой -C(O)NR₅R₆, где R₅ и R₆ вместе с атомом, к которому они присоединены, вместе образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, дополнительно содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими R₁₁. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R₁ выбран из -F, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃,



В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гексил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой -C(O)R₄.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R_2 представляет собой -C(O)R₄, а R_1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 3. В

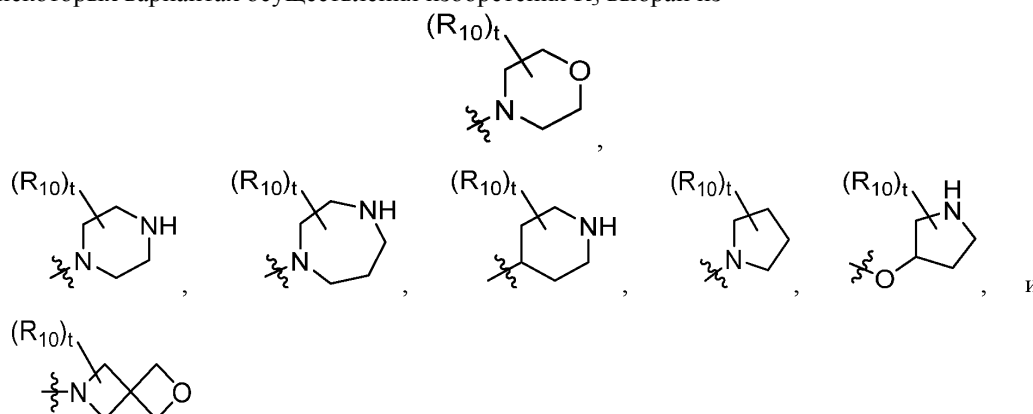
некоторых вариантах осуществления m равно 4. В некоторых вариантах осуществления m равно 5. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления m равно 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления m равно 2 или 3, и по меньшей мере один R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления m равно 2, и по меньшей мере один R_1 представляет собой галоген.

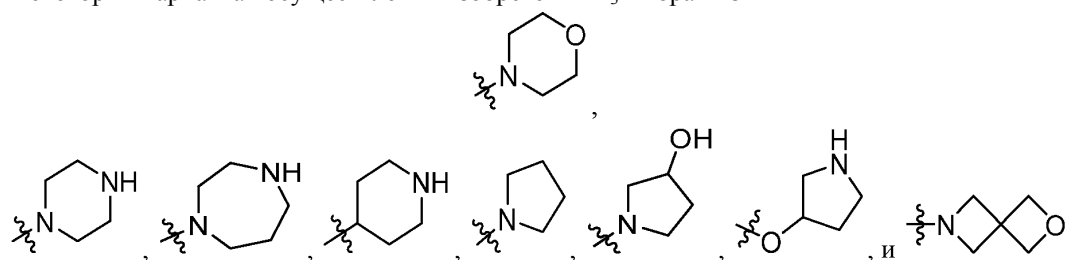
В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 3-8-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 3-8-членный гетероцикл, замещенный одним или несколькими R_{10} . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-O(CH_2O)_6R_8$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-N(R_9)_2$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл, замещенный одним или несколькими R_{10} . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N, замещенный одним или несколькими R_{10} . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере два атома N. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере два атома N, замещенных одним или несколькими R_{10} . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, замещенный одним или несколькими R_{10} . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N и по меньшей мере один атом O. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N и по меньшей мере один атом O, замещенный одним или несколькими R_{10} . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 7-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 7-членный гетероцикл, замещенный одним или несколькими R_{10} . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N, замещенный одним или несколькими R_{10} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R_3 выбран из

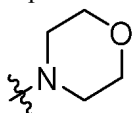


где t равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R_3 выбран из



В некоторых вариантах осуществления изобретения R_3 представляет собой



но 0. В некоторых вариантах осуществления r равно 1. В некоторых вариантах осуществления r равно 2. В некоторых вариантах осуществления r равно 0. В некоторых вариантах осуществления r равно 1. В некоторых вариантах осуществления r равно 2. В некоторых вариантах осуществления r равно 3. В некоторых вариантах осуществления r равно 4. В некоторых вариантах осуществления r равно 5. В некоторых вариантах осуществления r равно 6.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой арил, R_1 представляет собой арил, R_2 представляет собой H, R_3 представляет собой 3-8-членный гетероцикл, m равно 1 и n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой арил, R_1 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, R_2 представляет собой H, R_3 представляет собой 3-8-членный гетероцикл, m равно 1 и n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой арил, R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкокси, R_2 представляет собой H, R_3 представляет собой 3-8-членный гетероцикл, m равно 1 и n равно 1.

Неограничивающие иллюстративные соединения по настоящему изобретению включают:

- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(4-((2-метоксиэтил)карбамоил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-((2-метоксиэтил)карбамоил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метокси-2-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(3-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)бензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

- (S)-N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)бензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(пиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(2-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

- (S)-N-бензил-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(3-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-([1,1'-бифенил]-3-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(2,6-дифторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(4-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(3-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2)-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-4-((N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамидо)метил)бензойная кислота;

(S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(4-(трифторметокси)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-N-((2-(4-этоксифенил)-5-(13-метил)оксазол-4-ил)метил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-3-((N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамидо)метил)бензойная кислота;

трет-бутил-(S)-3-((N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамидо)метил)бензоат;

(S)-N-(2,6-диметилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метоксибензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(2-фтор-6-метилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил) бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(2-хлорбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(2-хлор-6-метилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил) бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(6-хлор-2,3-дифторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин) -2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метил-4-(трифторметил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2)-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метил-5-(трифторметил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2) -карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

- (S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(пиридин-3-илметил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-((2-(4-этоксифенил)-5-метилоксазол-4-ил)метил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-4-(N-(3-карбамоилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3] диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамидо)фенилацетат;
- (S)-N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-этоксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-((метилсульфонил)карбамоил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
- 4-[(4-Гидрокси-N-[3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохиолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензойная кислота;
- 3-[(4-Гидрокси-N-[3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохиолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензойная кислота;
- трет*-Бутил 3-[(4-гидрокси-N-[3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохиолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензоат;
- N-[(2-цианофенил)метил]-N-(4-гидроксифенил)-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохиолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

N-(4-гидроксифенил)-N-[(4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

N-(4-гидроксифенил)-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-[(3-нитрофенил)метил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

N-(4-гидроксифенил)-N-[(2-метил-3-нитрофенил)метил]-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

и их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты, пролекарства или таутомеры. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) выбрано из:

(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метокси-2-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-N-([1,1'-бифенил]-3-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метоксибензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-N-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

4-[(4-Гидрокси-N-[3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензойная кислота;

3-[(4-Гидрокси-N-[3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензойная кислота;

трет-Бутил 3-[(4-гидрокси-N-[3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензоат;

N-[(2-цианофенил)метил]-N-(4-гидроксифенил)-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

N-(4-гидроксифенил)-N-[(4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

N-(4-гидроксифенил)-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-[(3-нитрофенил)метил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

N-(4-гидроксифенил)-N-[(2-метил-3-нитрофенил)метил]-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метокси-2-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, сольват или таутомер.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой (S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, сольват или таутомер.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой (S)-N-([1,1'-бифенил]-3-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой (S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метоксибензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или его таутомер.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой (S)-N-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер.

В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой гидрохлоридную соль.

Следует понимать, что все стереоизомерные формы включены в настоящее изобретение, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может быть в конфигурации E или Z. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис-

или транс-конфигурацию. Все таутомерные формы также должны быть включены.

Соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амидного или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения.

Соединения по изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные стереоизомеры. Например, если соединение по изобретению включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем изобретения входят как цис-, так и транс-формы, а также их смеси, каждое раскрытое здесь соединение включает все энантимеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединения могут быть в рацемической или энантимерно чистой форме или в любой другой форме с точки зрения стереохимии. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантимерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии. Смеси диастереомеров можно разделить на отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий методами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантимеры можно разделить путем превращения энантимерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантимеры. Кроме того, некоторые из соединений по изобретению могут быть атропоизомерами (например, замещенными биарилами) и рассматриваются как часть этого изобретения. Энантимеры также можно разделить с помощью хиральной колонки ВЭЖХ.

Также возможно, что соединения по изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом изобретения. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминные формы соединений включены в изобретение.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.п.) соединений по настоящему изобретению (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода при различных заместителях, включая энантимерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются в рамках настоящего изобретения, как являются позиционными изомерами (такими как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем изобретения входят как цис-, так и транс-формы, а также их смеси. Также, например, все кето-енольная и имин-енаминовая формы соединений включены в изобретение). Индивидуальные стереоизомеры соединений изобретения могут, например, практически не содержать других изомеров или могут быть смешанными, например, в виде рацематов или с все другие или другие выбранные стереоизомеры. Хиральные центры по настоящему изобретению могут иметь конфигурацию S или R, как определено в Рекомендациях IUPAC 1974 года. Использование терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и т.п. в равной степени относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантимеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематы или пролекарства соединений по изобретению.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Подразумевается, что ссылка на соединение формулы в данном документе включает ссылку на его соли, если не указано иное.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами белков BCL-2. В одном варианте соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами белков BCL-2. В другом варианте осуществления белки BCL-2 представляют собой изоформу 1. В другом варианте осуществления белки BCL-2 представляют собой изоформу 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) являются селективными ингибиторами белков BCL-2.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) являются двойными ингибиторами белков BCL-2/BCL-xL.

Настоящее изобретение относится к соединениям, описанным в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, а также фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, их пролекарства, стереоизомеры или таутомеры.

Метод синтеза соединений.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, включая стандартную химию. Подходящие синтетические пути показаны на схемах, приведенных ниже.

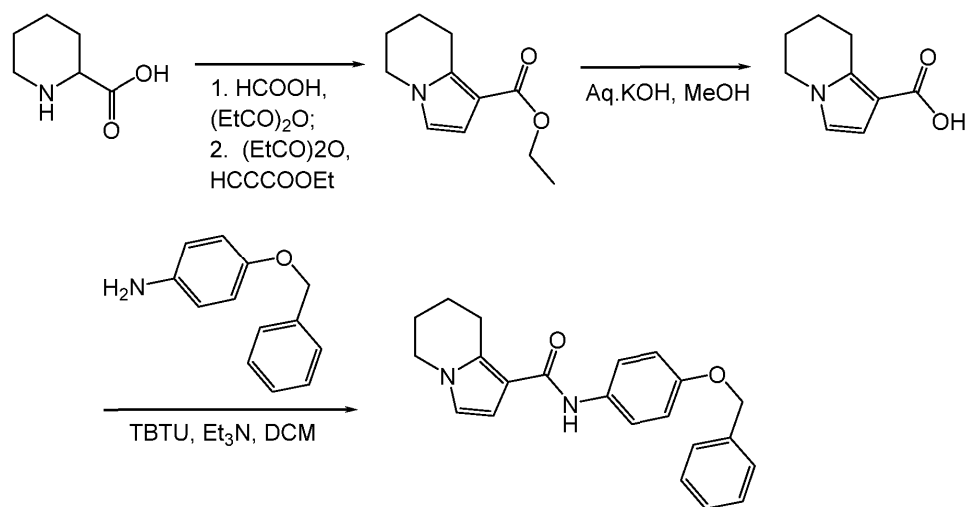
Соединения формулы (I) могут быть получены способами, известными в области органического

синтеза, как указано частично в следующих схемах синтеза. В схемах, описанных ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами или химией. С защитными группами манипулируют в соответствии со стандартными методами органического синтеза (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, которые хорошо известны специалистам в данной области. Способы селекции, а также условия и порядок реакции специалисты в данной области поймут, существует ли стереоцентр в соединениях формулы (I). Соответственно, настоящее изобретение включает как возможные стереоизомеры (если не указано иное в синтезе), так и включает не только рацемические соединения, но также и индивидуальные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда желательно соединение в виде отдельного энантиомера или диастереомера, его можно получить стереоспецифическим синтезом или разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. На разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного материала можно повлиять любым подходящим способом, известным в данной области. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" Э. Л. Элизля, С. Х. Вилена и Л. Н. Мандера (Wiley-Interscience, 1994). Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

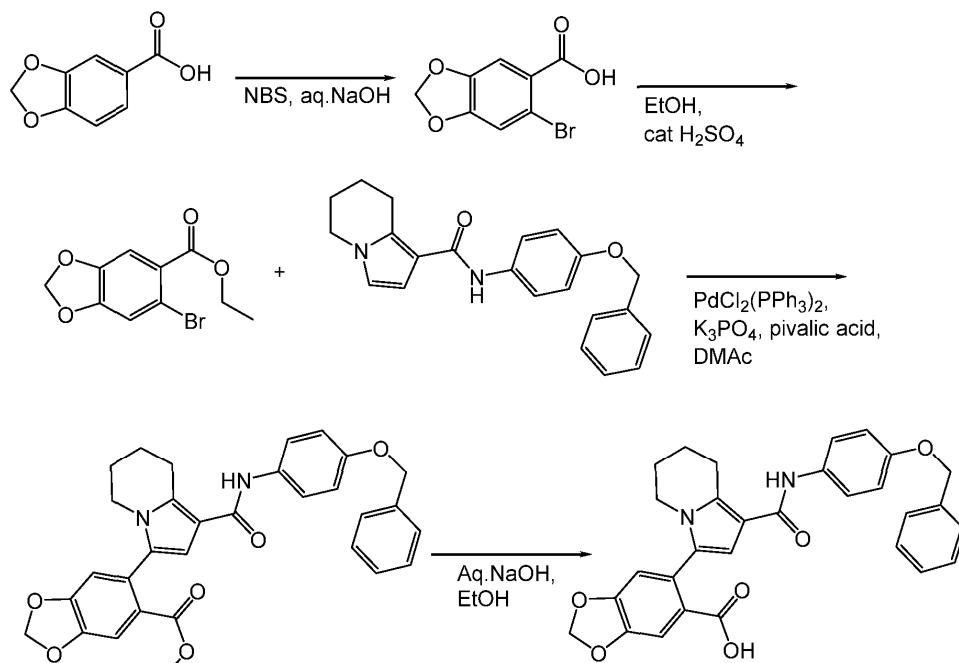
Получение соединений.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе с синтетическими способами, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые известны специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже. Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать, следуя стадиям, описанным в общих процедурах А-Г, которые включают различные последовательности сборки промежуточных соединений или соединений. Исходные материалы либо имеются в продаже, либо производятся с помощью известных процедур, описанных в литературе, или как показано ниже.

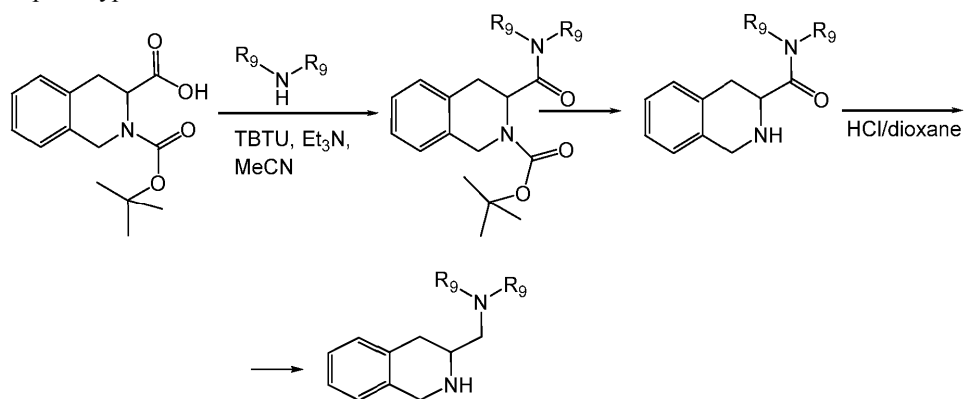
Общая процедура А.



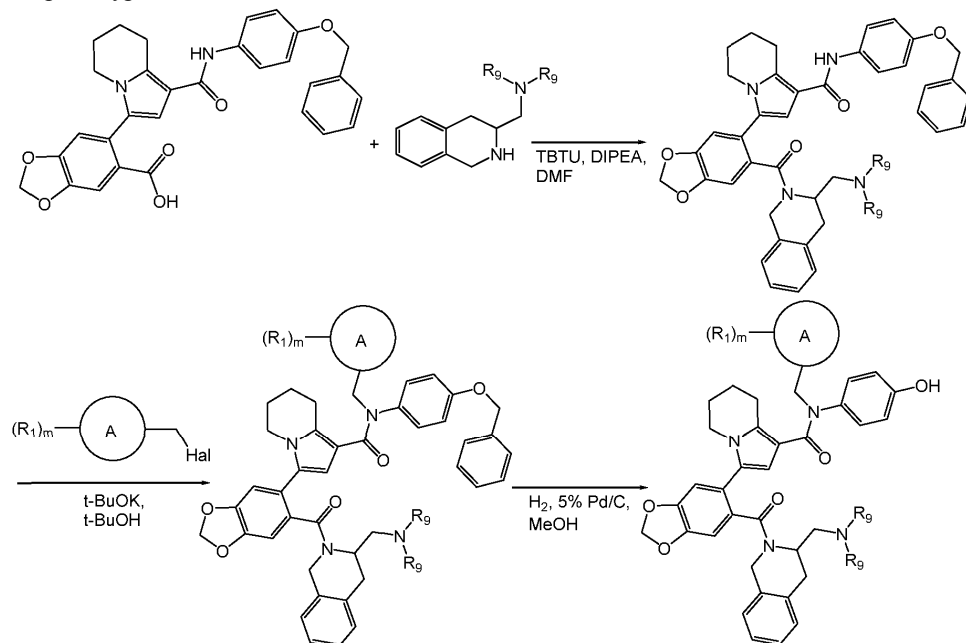
Общая процедура В.



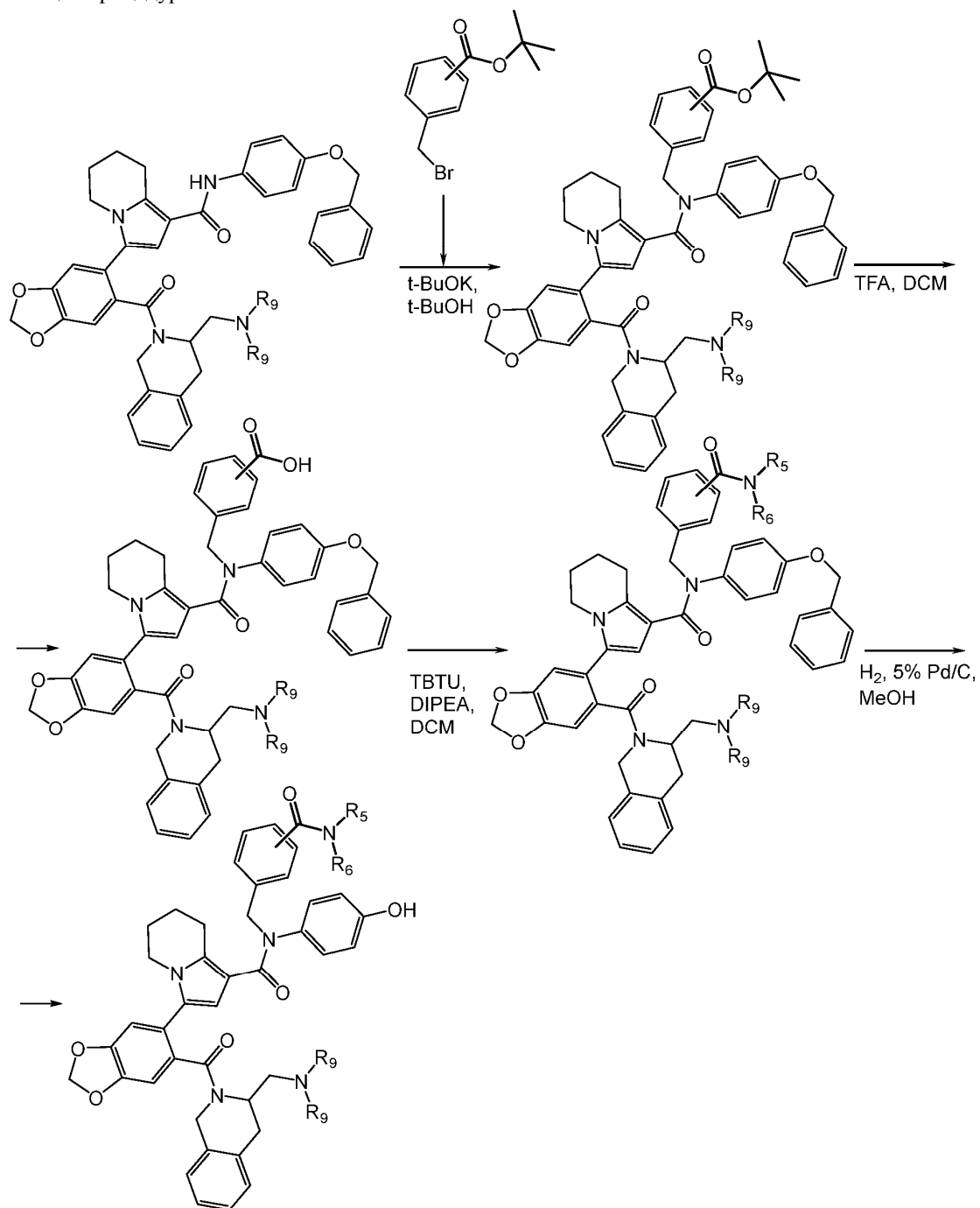
Общая процедура С.



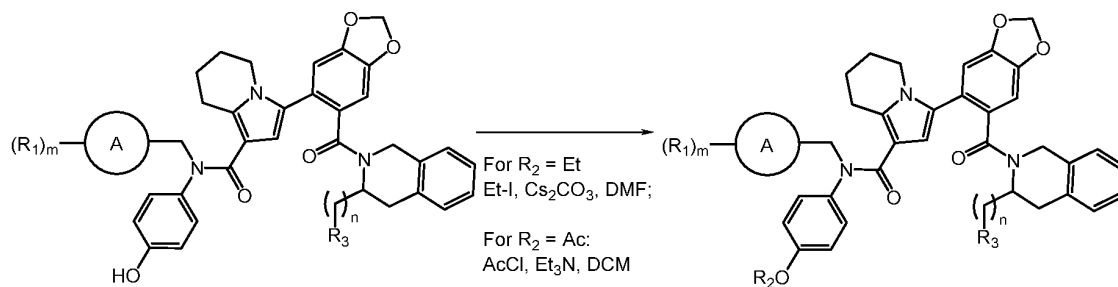
Общая процедура D.



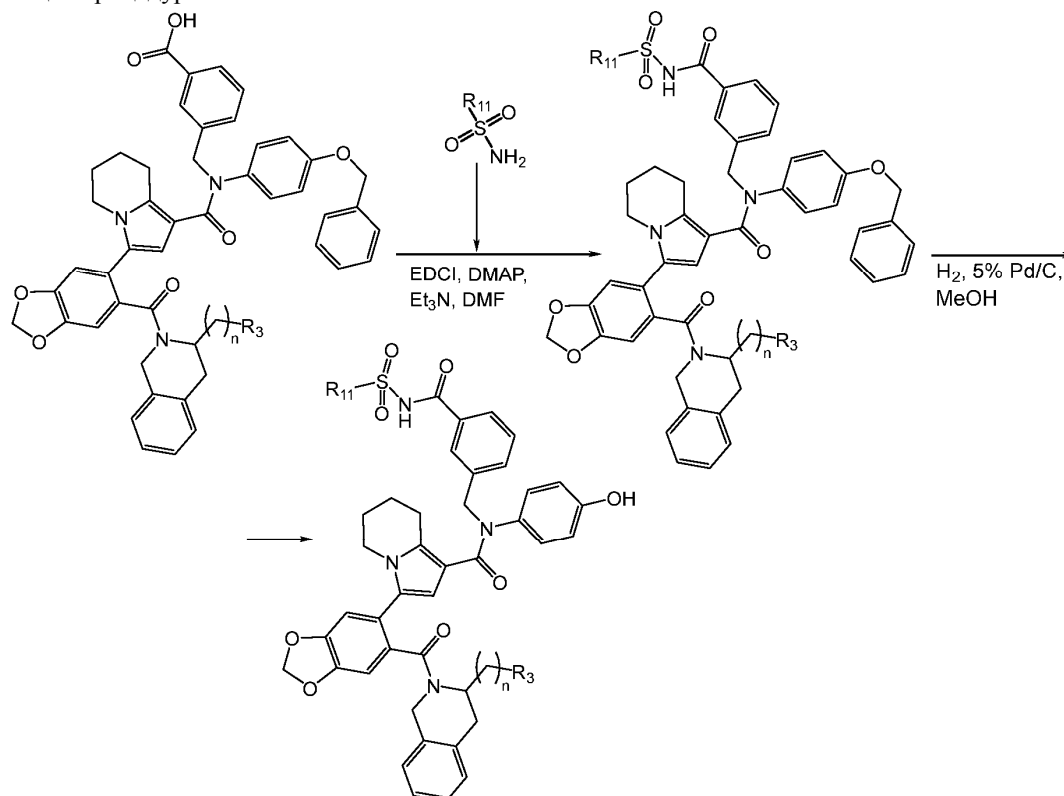
Общая процедура E.



Общая процедура F.



Общая процедура G.



Способы применения заявленных соединений

Другой аспект изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией белков BCL-2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией белков BCL-2, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ ингибирования белков BCL-2. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства у пациента, связанного с ингибированием белков BCL-2, способу, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание может быть, но не ограничиваясь этим, раком и метастазами.

Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора белков BCL-2 для приготовления лекарственного средства, используемого для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или состояния, опосредованного белками BCL-2, где лекарственное средство содержит соединение формулы (I).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного средства для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или состояния, опосредованного белками BCL-2, где лекарственное средство содержит соединение формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с ингибированием белков BCL-2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для лечения заболевания, связанного с ингибированием белков BCL-2.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения рака. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I).

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или профилактики рака.

Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению ингибитора белков BCL-2 для приготовления лекарственного средства, используемого для лечения, предотвращения, ингибирования или устранения заболевания или расстройства, связанного с раком.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтиче-

ски приемлемый носитель, используемый для лечения рака, включая, но не ограничиваясь этим, выбранный из: рак мочевого пузыря, рак кости, рак головного мозга, рак молочной железы, рак сердца, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, фибросаркома, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, рак головы, позвоночника и шеи, саркома Капоши, рак почки, лейкемия, рак печени, лимфома, меланома, множественная миелома, рак поджелудочной железы, рак полового члена, рак зародышевых клеток яичка, карцинома тимомы, карцинома тимуса, рак легкого, рак яичников, рак предстательной железы, лимфома маргинальной зоны (MZL), фолликулярная лимфома (FL), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) и хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ/ХЛЛ).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, используемому для лечения рака, включая, но не ограничиваясь этим, лимфому маргинальной зоны (MZL), фолликулярную лимфому (ФЛ), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ) и хронический лимфолейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (ХЛЛ/ХЛЛ). Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

В одном варианте осуществления предложены способы лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией белков BCL-2, включая рак или клеточное пролиферативное нарушение, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере одним из указанных заболеваний или нарушений, соединения формулы (I).

Одно терапевтическое применение соединений или композиций по настоящему изобретению, которые ингибируют белки BCL-2, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака или клеточного пролиферативного нарушения.

Раскрытые соединения по изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или профилактики расстройства и/или предупреждения его развития у субъектов.

Введение раскрытых соединений может осуществляться любым способом введения терапевтических агентов. Эти способы включают системное или местное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, вагинальный, трансбуккальный, ректальный или местный способы введения.

В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые композиции могут быть в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с пролонгированным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии и т.п., иногда в стандартных дозировках и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их также можно вводить внутривенно (как болюсно, так и инфузионно), внутривнутрино, подкожно или внутримышечно, причем все формы хорошо известны специалистам в области фармацевтики.

Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединения изобретения и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как EPA или DHA, или их сложные эфиры, или триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазку, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, ее соли магния или кальция, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток; в) связующее, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или натрий альгинат, воск и/или поливинилпирролидон, при желаниии; г) разрыхлитель, например, крахмалы, агар, метилцеллюлозу, бентонит, ксантановую камедь, альгиновую кислоту или ее натриевую соль или шипучие смеси; е) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; ф) эмульгатор или диспергатор, такой как Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул MCM, капмул PG-12, каптекс 355, гелюцир, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или г) агент, который усиливает абсорбцию соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, ПЭГ400, ПЭГ200. Жидкие композиции, в частности, для инъекций, могут быть приготовлены, например, путем растворения, диспергирования и т. д. Например, раскрытое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т.п., чтобы таким образом получить изотонический раствор или суспензию для инъекций. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикрон или белки сыворотки, можно использовать для солюбилизации раскрытых соединений.

Описанные соединения также могут быть приготовлены в виде суппозиториев, которые могут быть

приготовлены из жировых эмульсий или суспензий; использование полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя. Раскрытые соединения можно также вводить в форме липосомных систем доставки, таких как небольшие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленка липидных компонентов гидратируется водным раствором лекарственного средства с образованием липидного слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США No. № 5,262,564, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Описанные соединения также могут быть доставлены с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми связаны описываемые соединения. Описанные соединения также можно сочетать с растворимыми полимерами в качестве целевых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, раскрытые соединения могут быть связаны с классом биоразлагаемых полимеров, пригодных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиε-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте раскрытые соединения не связаны ковалентно с полимером, например, полимером поликарбоновой кислоты или полиакрилатом.

Парентеральное инъекционное введение обычно используют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в твердых формах, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией. Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительный фармацевтически активный агент.

Композиции могут быть приготовлены в соответствии с обычными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 5% до примерно 90% или от примерно 1% до около 20% раскрытого соединения по массе или объему.

Режим дозирования с использованием раскрытого соединения выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечной или печеночной функции пациента; и конкретного раскрытого используемого соединения. Врач или ветеринар со средней квалификацией в данной области может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния. Эффективные дозы раскрытых соединений при использовании для указанных эффектов составляют от около 0,5 мг до около 5000 мг раскрытого соединения, что необходимо для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать примерно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или, в диапазон от одного количества до другого количества в списке доз. В одном варианте осуществления композиции представлены в форме таблетки, на которую можно нанести насечку.

Примеры

Раскрытие дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие это раскрытие по объему или духу конкретными описанными здесь процедурами. Следует понимать, что примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что они не предполагают ограничения объема раскрытия. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистам в данной области без отклонения от сущности настоящего раскрытия и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Сокращения, используемые в следующих примерах и в других местах настоящего документа, являются:

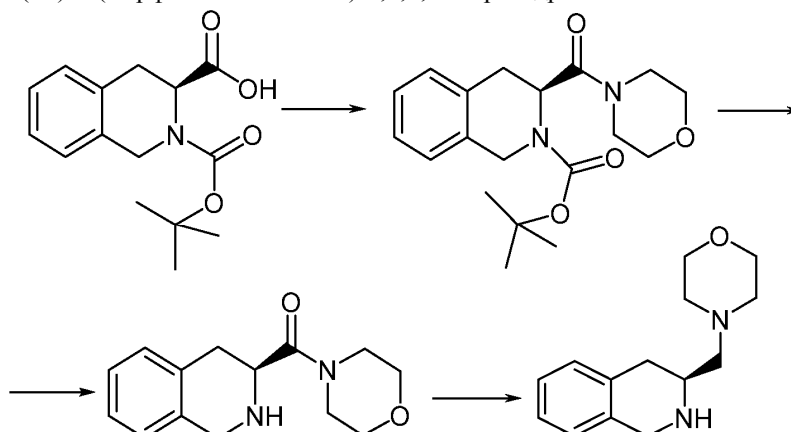
AcCl - ацетилхлорид;
атм - атмосфера;
br - широкий;
anh. - безводный;
aq. - водный;
BuLi - бутиллитий;
DCM - дихлорметан;
DIAD - диизопропилазодиформиат;
DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;

DMAc - N,N-диметилацетамид;
 DMAP - N,N-диметилпиридин-4-амин;
 DME - 1,2-диметоксиэтан;
 DMEDA - N,N'-диметилэтилендиамин;
 DMF - N,N-диметилформамид;
 DMSO - диметилсульфоксид;
 EDCI - 1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид;
 ESI - ионизация электрораспылением;
 Et-I - йодэтан;
 EtOAc - этилацетат;
 EtOH - спирт этиловый;
 FA - муравьиная кислота;
 ч - час(ы);
 Hal - галоген;
 HATU - [бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат;
 HPLC - жидкостная хроматография высокого давления;
 t-BuOK - трет-бутоксид калия;
 LCMS - жидкостная хроматография масс-спектрометрия;
 LHMSDS - бис(триметилсилил)амид лития;
 m - мультиплет;
 M - молярный;
 MeCN - ацетонитрил;
 2-MeTHF - 2-метилтетрагидрофуран;
 MeOH - метанол;
 MHz - мегагерц;
 мин - минуты;
 MS - молекулярные сита;
 MsCl - метансульфонилхлорид;
 n-BuLi - бутиллитий;
 NBS - N-бромсукцинимид;
 NMR - ядерный магнитный резонанс;
 ppm - частей на миллион;
 quant. - количественный;
 rac - рацемическая смесь;
 rt - комнатная температура;
 Rt - время удержания;
 sat. - насыщенный;
 TBAB - бромид тетрабутиламмония;
 TBTU - O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния тетрафторборат;
 t-BuOH - трет-бутанол;
 TFA - трифторуксусная кислота;
 THF - тетрагидрофуран;
 TLC - тонкослойная хроматография.

Примеры.

Синтез промежуточных продуктов.

Получение 1: (3S)-3-(морфолин-4-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.



Стадия А: Синтез трет-бутил-(3S)-3-(морфолин-4-илкарбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-

карбоксилата.

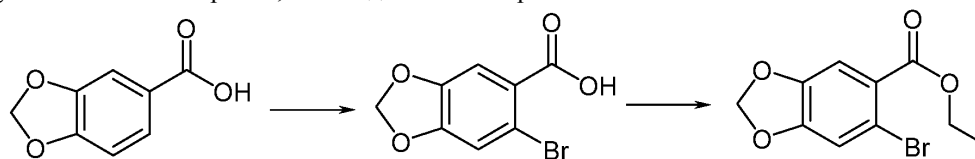
Смесь (3S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (20,4 г, 74 ммоль), Et₃N (8,9 г, 88 ммоль), морфолина (8,3 г, 95 ммоль) и CH₃CN (150 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут, затем добавляли TBTU (28,3 г, 88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, распределяли между EtOAc (200 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл), слои разделяли и водный слой еще раз экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 20,7 г (81%) сырого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Стадия В: Синтез (3S)-3-(морфолин-4-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина Раствор HCl в 1,4-диоксане (3M, 100 мл) порциями добавляли к перемешиваемому раствору неочищенного материала, полученного на стадии А (20,7 г, 59 ммоль), в 1,4-диоксане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при температуре окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в DCM (250 мл) и к перемешиваемой смеси добавляли насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 14,7 г (99%) неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С: Синтез (3S)-3-(морфолин-4-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина Раствор соединения, полученного на стадии В (14,7 г, 60 ммоль), в THF (75 мл) по каплям добавляли к суспензии LiAlH₄ (4,53 г, 120 ммоль) в THF (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, охлаждали до 0°C, гасили добавлением по каплям 40% водного раствора NaOH (5 мл), перемешивали в течение 45 мин, затем добавляли воду (15 мл) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, а водный дважды экстрагировали THF. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 13,5 г (97,4%) неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 2: (3R)-3-(морфолин-4-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

Процедура была такой же, как в синтезе 1, с использованием (R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты в качестве исходного материала.

Получение 3: Этил-6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат.



Стадия А: Синтез 6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты.

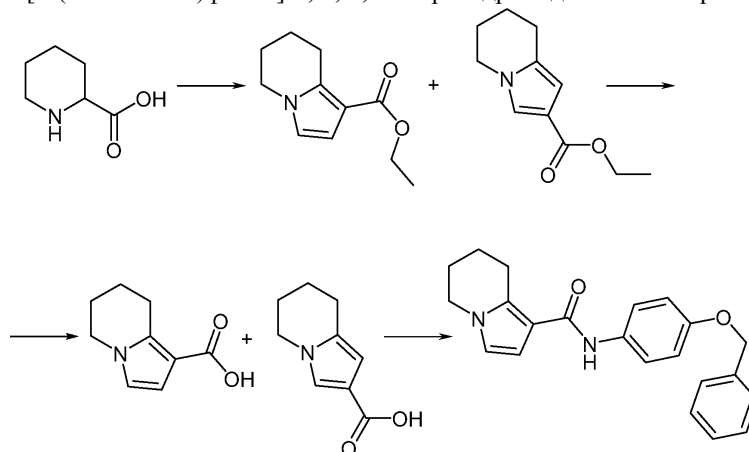
Раствор 1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты (30 г; 180 ммоль) в 1M водном растворе NaOH (200 мл) охлаждали до 2-5°C и добавляли NBS (41,8 г; 23 ммоль) порциями.

Полученную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч, а затем дополнительно при комнатной температуре в течение ночи, охлаждали до 2-5°C и подкисляли до pH 2 с помощью 10% HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили лиофилизацией, получая 39,4 г (89%) сырого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: Синтез этил-6-бром-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата.

Смесь бром замещенной кислоты, полученной на стадии А (39,4 г, 160 ммоль), H₂SO₄ (10 г, 5,8 мл) и EtOH (350 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (300 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ до pH 10. Продукт экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя DCM в качестве элюента, с получением 35,8 г (82%) указанного в заголовке соединения.

Получение 4: N-[4-(бензилокси)фенил]-5, 6, 7, 8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.



Стадия А: Синтез этил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксилата (в виде смеси с этил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксилатом).

Пропионовый ангидрид (90 мл) добавляли к перемешиваемому раствору пиперидин-2-карбоновой кислоты (21 г, 162 ммоль) в муравьиной кислоте (70 мл), поддерживая температуру 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды, затем перемешивали в течение 3 ч и выпаривали досуха на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток растворяли в пропионовом ангидриде (150 мл), одной порцией добавляли этилпропионат (78 г, 800 ммоль), полученную смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток перемешивали с 20% водным раствором Na₂CO₃ в течение 2 ч. Продукт экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением 28 г (89%) сырого продукта в виде смеси изомеров этил 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1- и 2-карбоксилаты в соотношении 5:1, которые использовали для следующей стадии без дополнительной очистки и разделения.

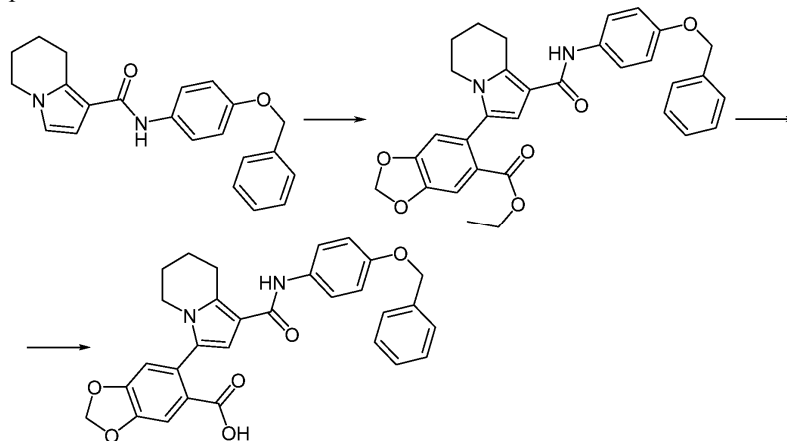
Стадия В: Синтез 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоновой кислоты (в виде смеси с 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоновой кислотой).

К раствору полученной на стадии А смеси эфиров (28 г, 140 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляли раствор КОН (31,3 г, 560 ммоль) в 100 мл воды. Полученную смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 5 ч (контроль методом ТСХ). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (400 мл) и подкисляли конц. HCl до pH=2. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой и высушили лиофилизацией. Получили 23 г (77%) сырого продукта в виде смеси изомеров 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1- и 2-карбоновых кислот, используется для следующей стадии без дополнительной очистки и разделения.

Стадия С: Синтез N-[4-(бензилокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Смесь сырого продукта, полученного на стадии В (17,0 г, 100 ммоль), [4-(бензилокси)фенил]амин (18,0 г, 90 ммоль), Et₃N (22 мл, 150 ммоль) и TBVTU (36,0 г, 110 ммоль) в DCM (250 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и гасили водой (200 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток после выпаривания подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (0-10%) и DCM, с получением 14,5 г (41%) указанного в заголовке соединения.

Получение 5: 6-(1-{[4-(бензилокси)фенил]карбамоил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота.



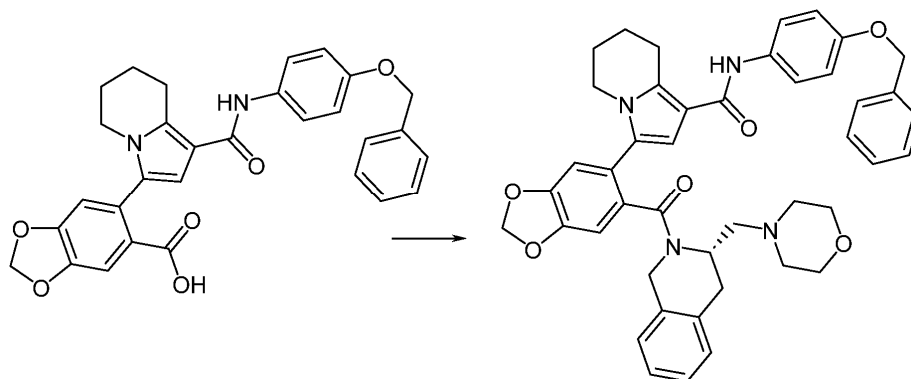
Стадия А: Синтез этил-6-(1-{[4-(бензилокси)фенил]карбамоил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата.

Смесь N-[4-(бензилокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (см. препарат 4) (10,0 г, 28,9 ммоль), этил 6-бром-1, 3-бензодиоксол-5-карбоксилат (см. Получение 3) (15,7 г, 58 ммоль), K_3PO_4 (30,6 г, 47 ммоль), пивалиновую кислоту (0,88 г, 8,7 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (100 мл) перемешивали, при 135°C в течение 15 мин, затем добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (4,0 г, 6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 135°C в течение 30 мин. По завершении реакции смесь распределяли между водой (200 мл) и EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (0-10%) и DCM, с получением 12,0 г (80%) указанного в заголовке соединения.

Стадия В: Синтез 6-(1-{[4-(бензилокси)фенил]карбамоил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты.

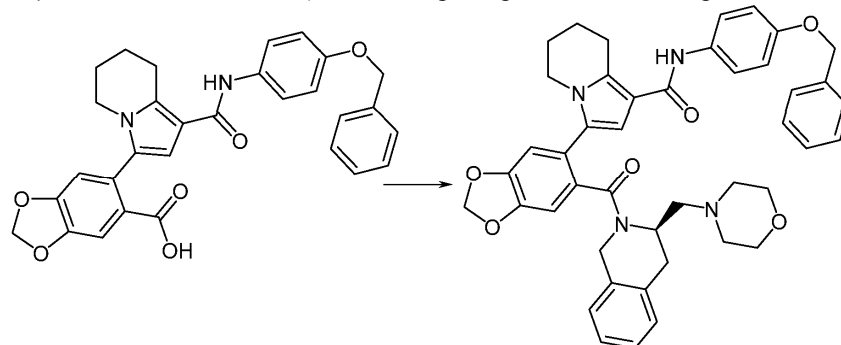
Раствор сложного эфира, полученного на стадии А (12,0 г, 23 ммоль), и NaOH (4,0 г, 100 ммоль) в смеси EtOH (100 мл) и воды (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (100 мл). Раствор подкисляли 6M HCl до pH 1 и экстрагировали DCM (2×200 мл); объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и выпаривают досуха при пониженном давлении с получением 9,0 г (78%) указанного в заголовке соединения, достаточно чистого для дальнейшего использования на следующей стадии.

Получение 6: N-[4-(бензилокси)фенил]-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.



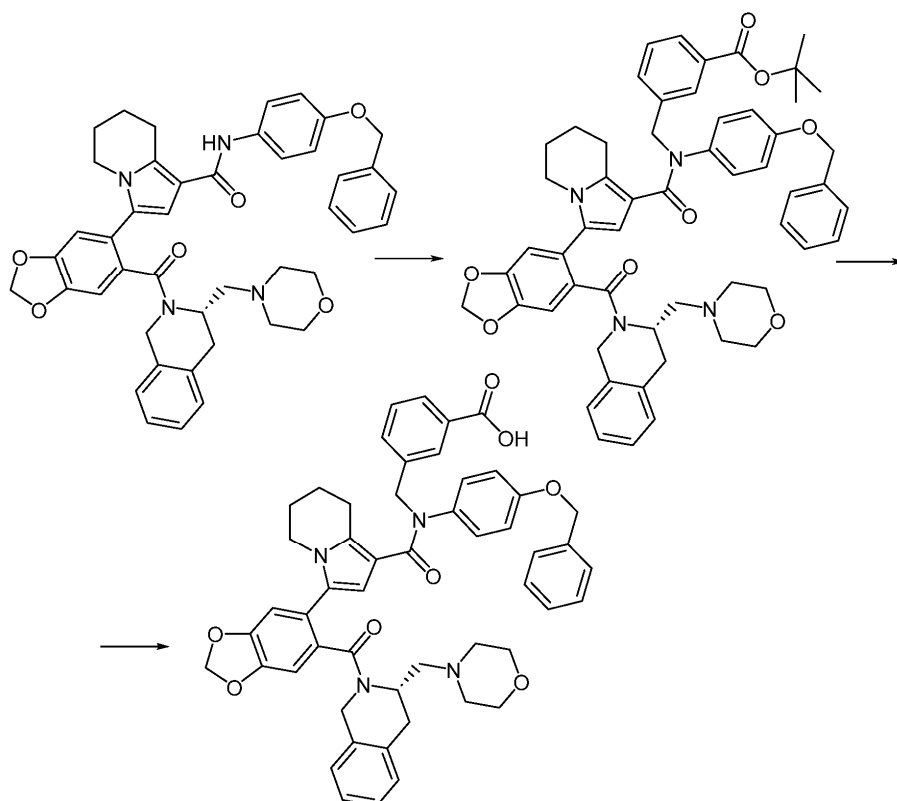
Смесь 6-(1-{[4-(бензилокси)фенил]карбамоил}-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты (9,0 г, 18 ммоль) (см. Получение 5), (3S)-3-(морфолин-4-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (4,5 г, 19 ммоль) (см. Получение 1), DIPEA (4,6 мл, 26 ммоль), и TBVTU (6,2 г, 19 ммоль), и DMF (100 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой (200 мл) и EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (от 0 до 100%) и DCM, с получением 10,0 г (78%) указанного в заголовке соединения.

Получение 7: N-[4-(бензилокси)фенил]-3-(6-{{(3R)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.



Процедура была такой же, как в способе получения 7, с использованием (3R)-3-(морфолин-4-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (см. Получение 2) в качестве исходного материала.

Получение 8: 3-[[[4-(бензилокси)фенил]{[3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил]карбонил}амино]метил]бензойная кислота.



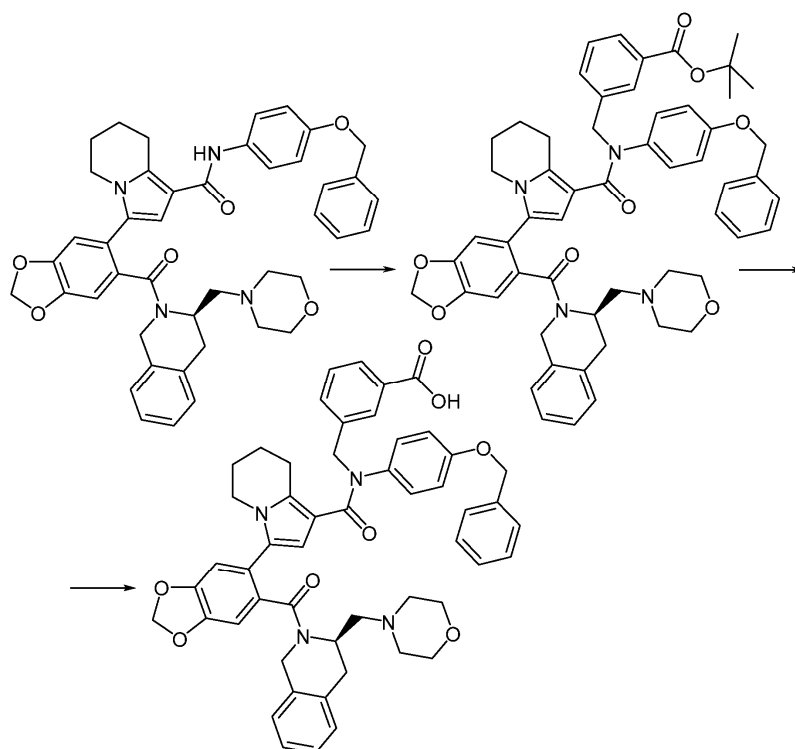
Стадия А: Синтез трет-бутил-3-[[4-(бензилокси)фенил]{3-(6-[[3(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил]карбонил}амино)метил]бензоата.

Смесь N-[4-(бензилокси)фенил]-3-(6-[[3(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (см. Получение 6) (1,0 г, 1,4 ммоль) *t*-BuOK (0,6 г, 5,5 ммоль), и *t*-BuOH (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 30 минут, затем добавляли трет-бутил-3-(бромметил)бензоат (0,75 г, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов и распределяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяют, промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (от 0 до 100%) и DCM, с получением 1,2 г (95%) указанного в заголовке соединения.

Стадия В: Синтез 3-[[4-(бензилокси)фенил]{3-(6-[[3(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил]карбонил}амино)метил]бензойная кислоты.

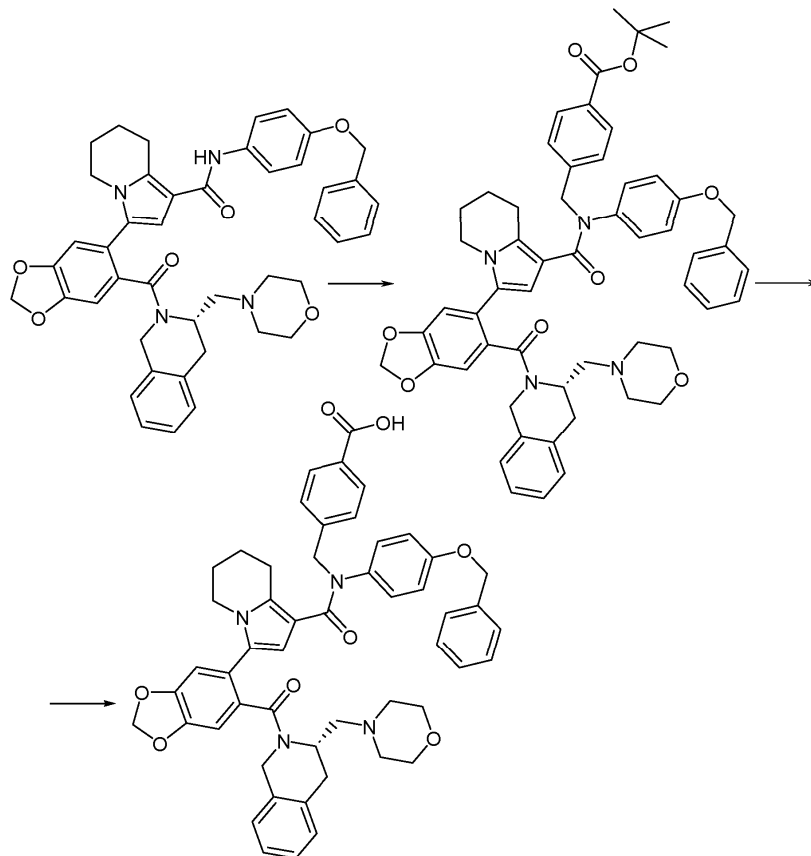
К перемешиваемому раствору сложного эфира, полученного на стадии А (1,2 г, 1,3 ммоль), в DCM (10 мл) добавляли TFA (0,8 мл, 9,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,8 г (81%) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 9: 3-[[4-(бензилокси)фенил]{3-(6-[[3(3R)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил]карбонил}амино)метил]бензойная кислота.



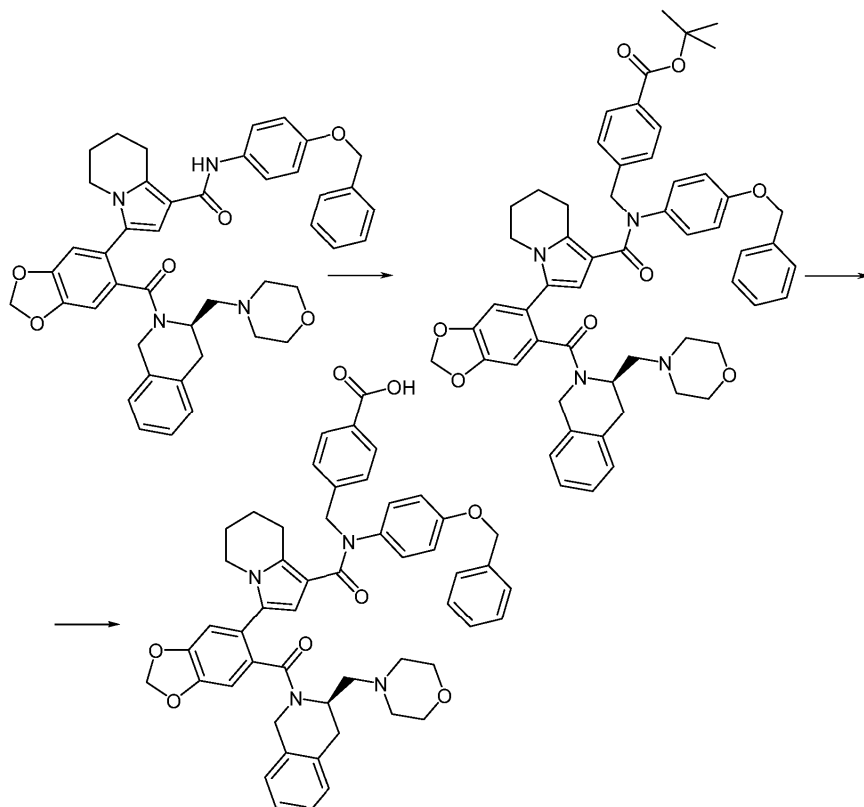
Процедура была такой же, как в способе получения 8, с использованием N-[4-(бензилокси)фенил]-3-(6-[[3R)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид в качестве исходного материала (см. Получение 7).

Получение 10: 4-[[4-(бензилокси)фенил]{3-(6-[[3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил]карбонил)аминометил]бензойная кислота.



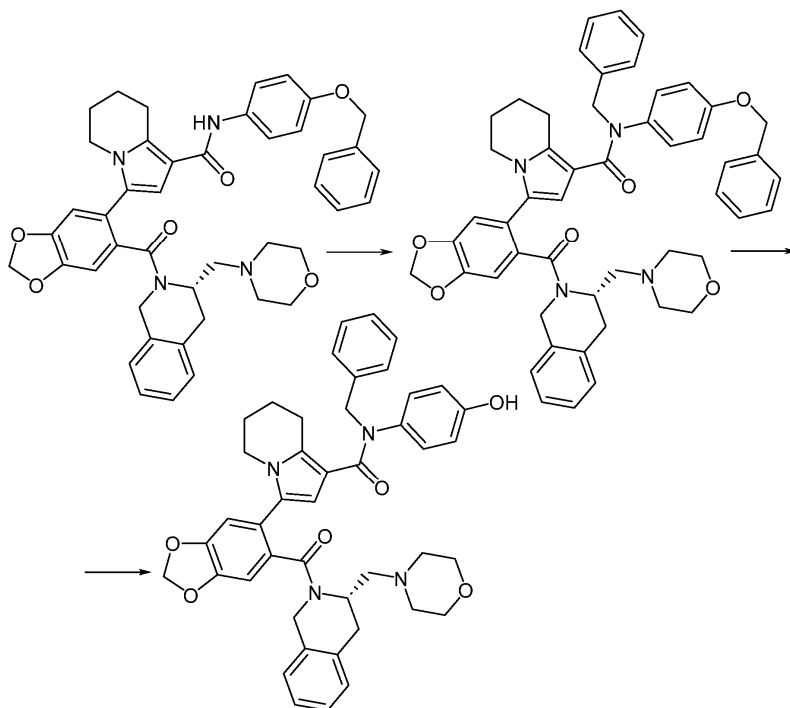
Процедура была такой же, как в способе получения 8, с использованием N-[4-(бензилокси)фенил]-3-(6-[[3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (см. Получение 6) в качестве исходного материала.

Получение 11: 4-[[[4-(бензилокси)фенил]{3-(6-{{(3R)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил}карбонил}аминометил]бензоная кислота.



Процедура была такой же, как в способе получения 8, с использованием N-[4-(бензилокси)фенил]-3-(6-{{(3R)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (см. Получение 7) в качестве исходного материала.

Пример 1: Синтез N-бензил-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 15).

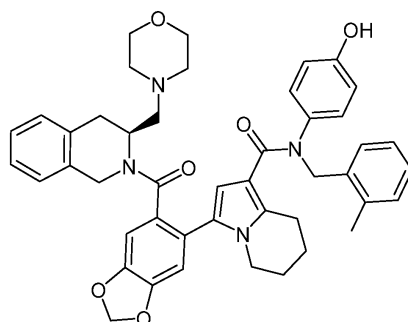


Стадия А: Синтез N-бензил-N-[4-(бензилокси)фенил]-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Смесь N-[4-(бензилокси)фенил]-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (см. Получение 6) (150 мг, 0,2 ммоль), t-BuOK (92 мг, 0,8 ммоль) и t-BuOH (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 30 мин, затем добавляли бензилбромид (68 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов и затем распределяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяют, промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергли флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (от 0 до 100%) и DCM, с получением 150 мг (89%) указанного в заголовке соединения. Стадия В: Синтез N-бензил-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

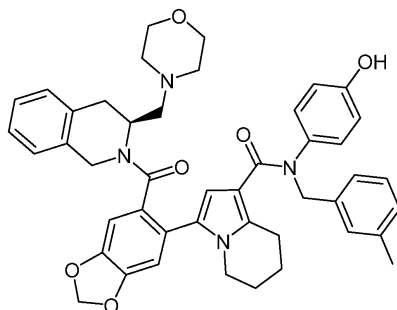
Перемешиваемую смесь соединения, полученного на стадии А, катализатора (10 мг 5% Pd на угле) и метанола (2 мл) гидрировали в атмосфере H₂ в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Остаток подвергли очистке HPLC с получением 140 мг (95%) указанного в заголовке соединения.

Пример 2: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метилбензил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 4).



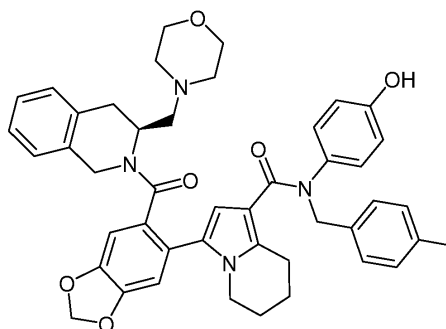
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 2-метилбензилхлорида вместо бензилбромид на стадии А.

Пример 3: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метилбензил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 14).



Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-(бромметил)-3-метилбензола вместо бензилбромид на стадии А.

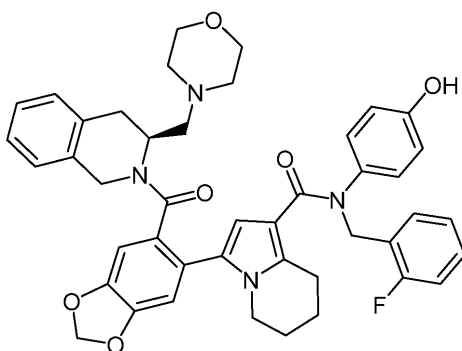
Пример 4: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-(4-метилбензил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 20).



Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 4-метилбензилхлорида вместо бензилбромид на стадии А.

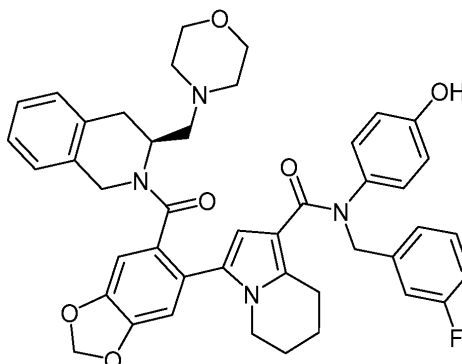
Пример 5: Синтез N-(2-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-

дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 11).



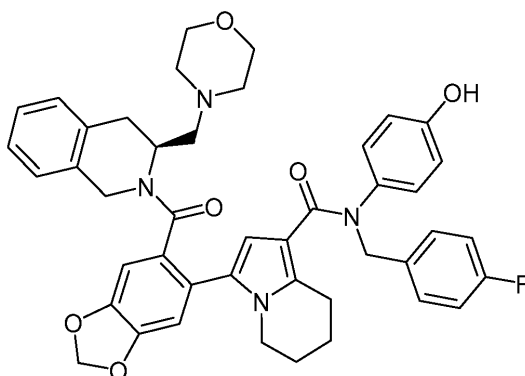
Процедура была такой же, как в способе примера 1, с использованием 1-(хлорметил)-2-фторбензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 6: Синтез N-(3-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 21).



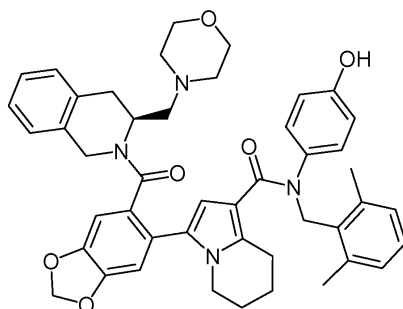
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-(хлорметил)-3-фторбензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 7: Синтез N-(4-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 17).



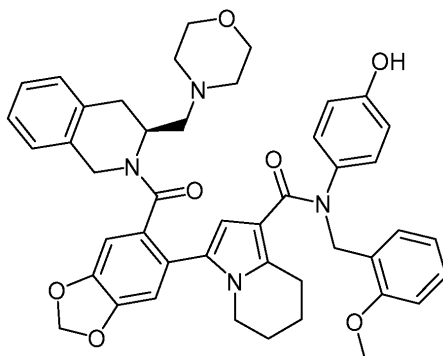
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-(бромметил)-4-фторбензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 8: Синтез N-(2,6-диметилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 30).



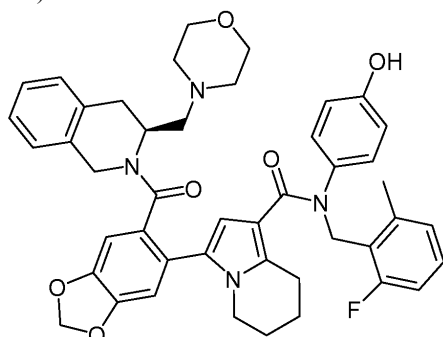
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 2-(бромметил)-1,3-диметилбензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 9: Синтез N-(4-гидроксибензил)-N-(2-метоксибензил)-3-(6-((3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 31).



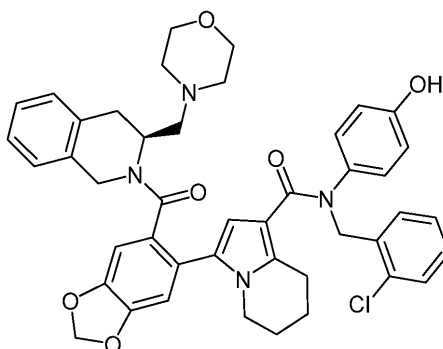
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 2-(бромметил)-1,3-диметилбензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 10: Синтез N-(2-фтор-6-метилбензил)-N-(4-гидроксибензил)-3-(6-((3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 32).



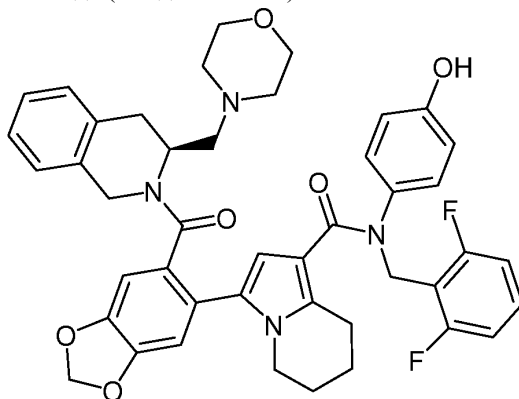
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 2-(бромметил)-1-фтор-3-метилбензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 11: Синтез N-(2-хлорбензил)-N-(4-гидроксибензил)-3-(6-((3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 33).



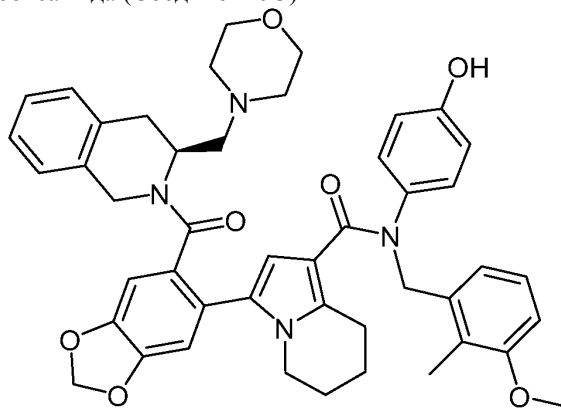
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-хлор-2-(хлорметил)бензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 12: Синтез N-(2,6-дифторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (Соединение 19)



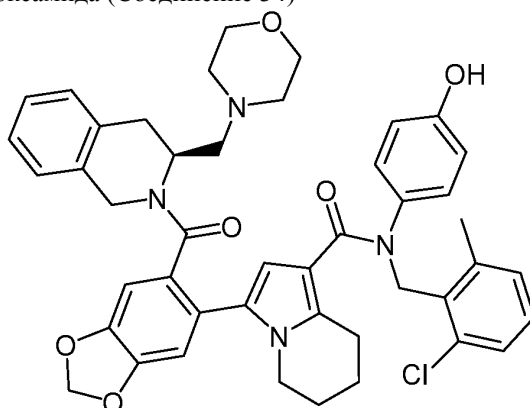
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 2-(хлорметил)-1,3-дифторбензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 13: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метокси-2-метилбензил)-3-(6-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (Соединение 3)



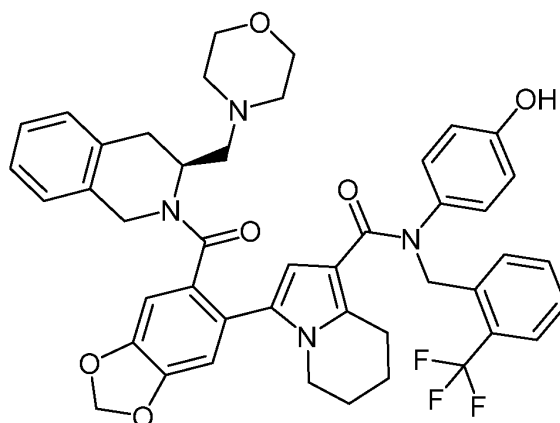
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-(бромметил)-3-метокси-2-метилбензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 14: Синтез N-(2-хлор-6-метилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (Соединение 34)



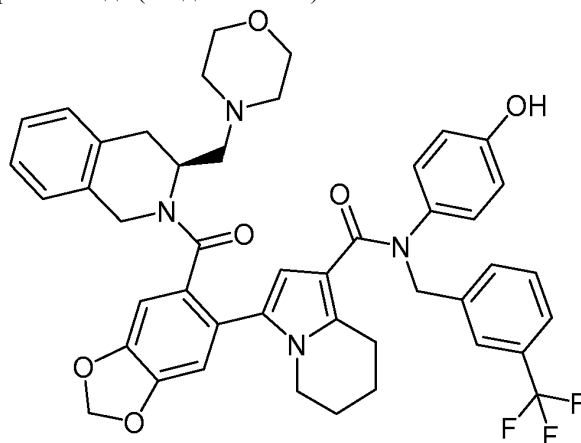
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-хлор-2-(хлорметил)-3-метилбензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 15: Синтез N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[2-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (соединение 5).



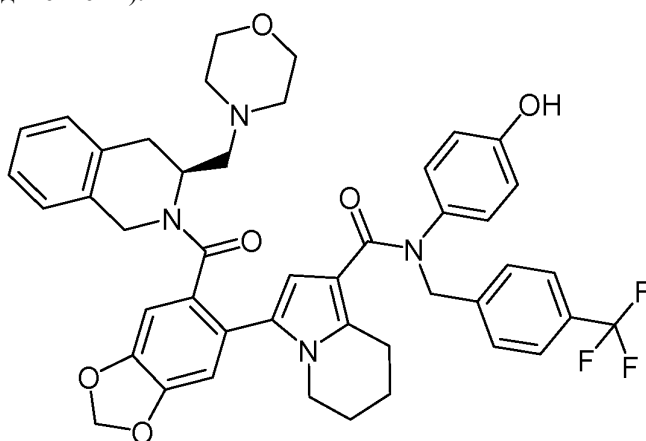
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-(хлорметил)-2-(трифторметил)бензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 16: Синтез N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (соединение 16).



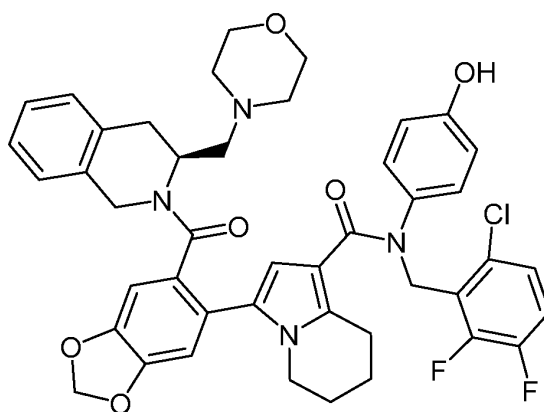
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-(хлорметил)-3-(трифторметил)бензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 17: Синтез N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (соединение 24).



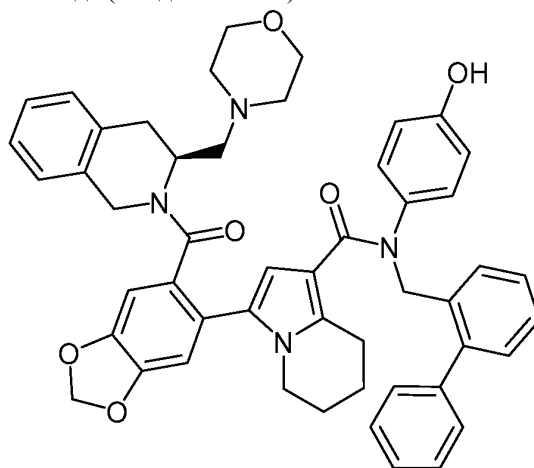
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 18: Синтез N-(6-хлор-2,3-дифторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (соединение 35).



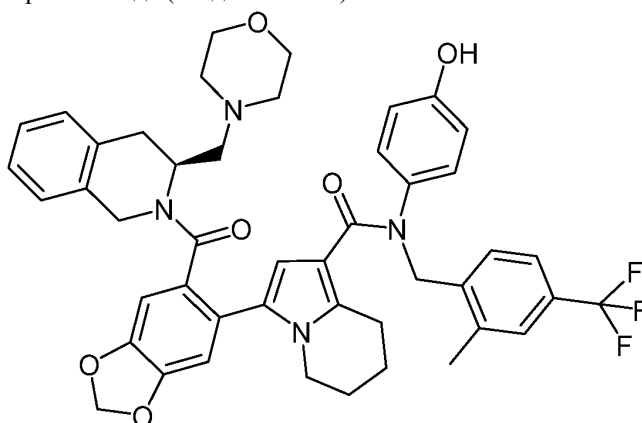
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-хлор-2-(хлорметил)-3,4-дифторбензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 19: Синтез N-(бифенил-2-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (Соединение 36).



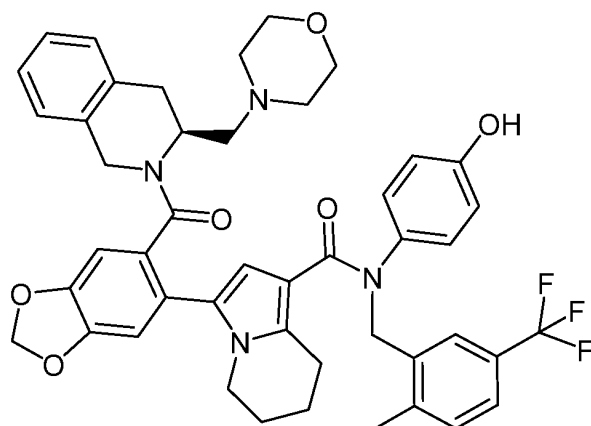
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 2-(бромметил)бифенила вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 20: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-[2-метил-4-(трифторметил)бензил]-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (соединение 37).



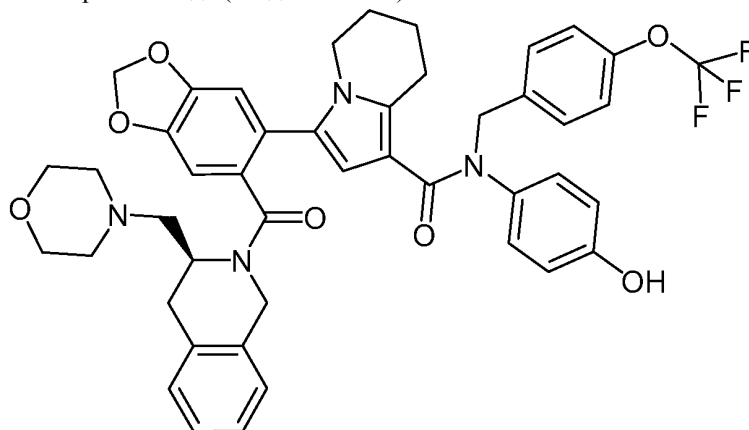
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-(хлорметил)-2-метил-4-(трифторметил)бензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 21: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-[2-метил-5-(трифторметил)бензил]-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (соединение 38).



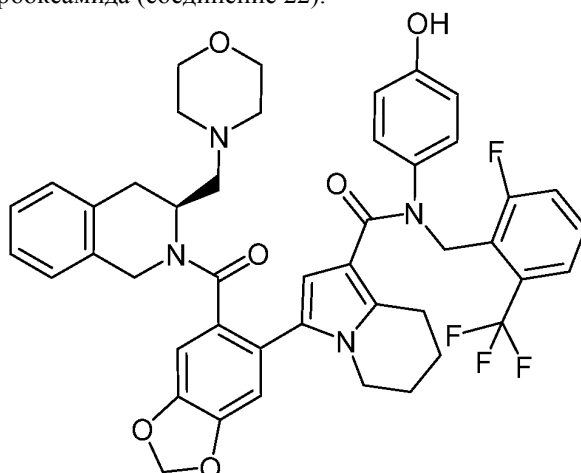
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 2-(бромметил)-1-метил-4-(трифторметил)бензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 22: Синтез N-(4-гидроксифенил)-3-(6-((3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[4-(трифторметокси)бензил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 26).



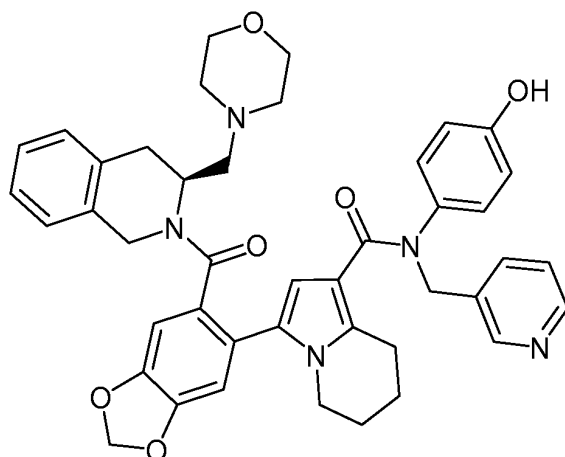
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 1-(хлорметил)-4-(трифторметокси)бензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 23: Синтез N-[2-фтор-6-(трифторметил)бензил]-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-((3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 22).



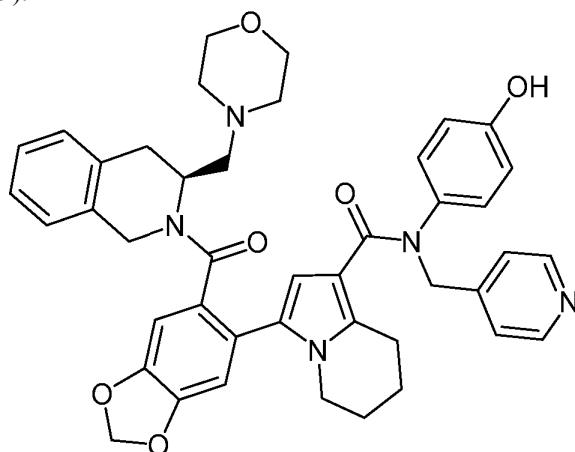
Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 2-(бромметил)-1-фтор-3-(трифторметил)бензола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 24: N-(4-гидроксифенил)-3-(6-((3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)карбонил)-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пиридин-3-илметил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 39).



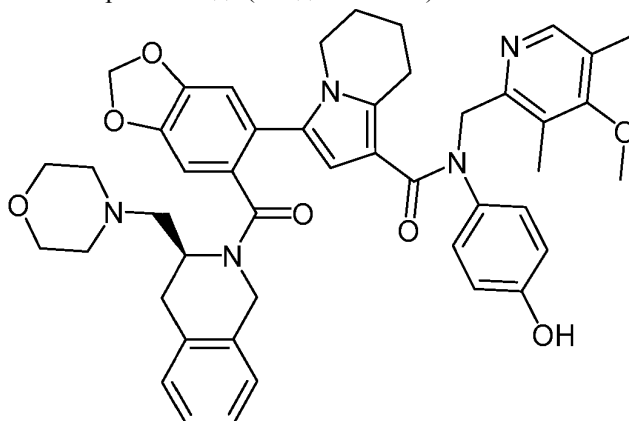
Процедура аналогічна способу примера 1 с использованием гидрохлорида 3-(хлорметил)пиридина вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 25: N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 9).



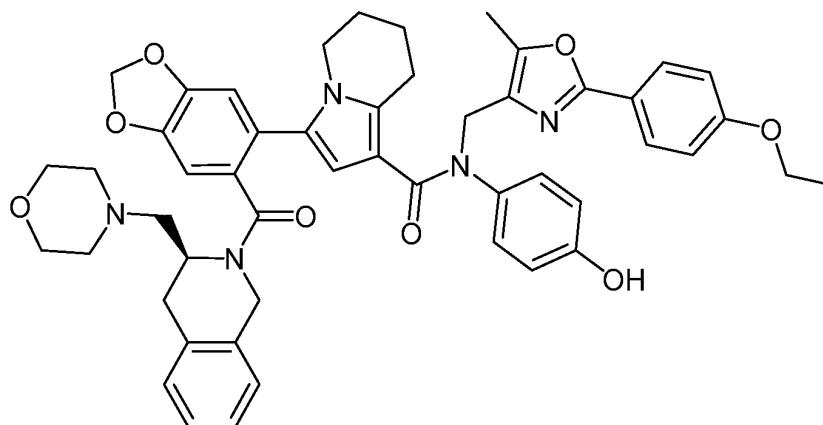
Процедура аналогічна способу примера 1 с использованием гидрохлорида 4-(хлорметил)пиридина вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 26: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-[[4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил]метил]-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 23).



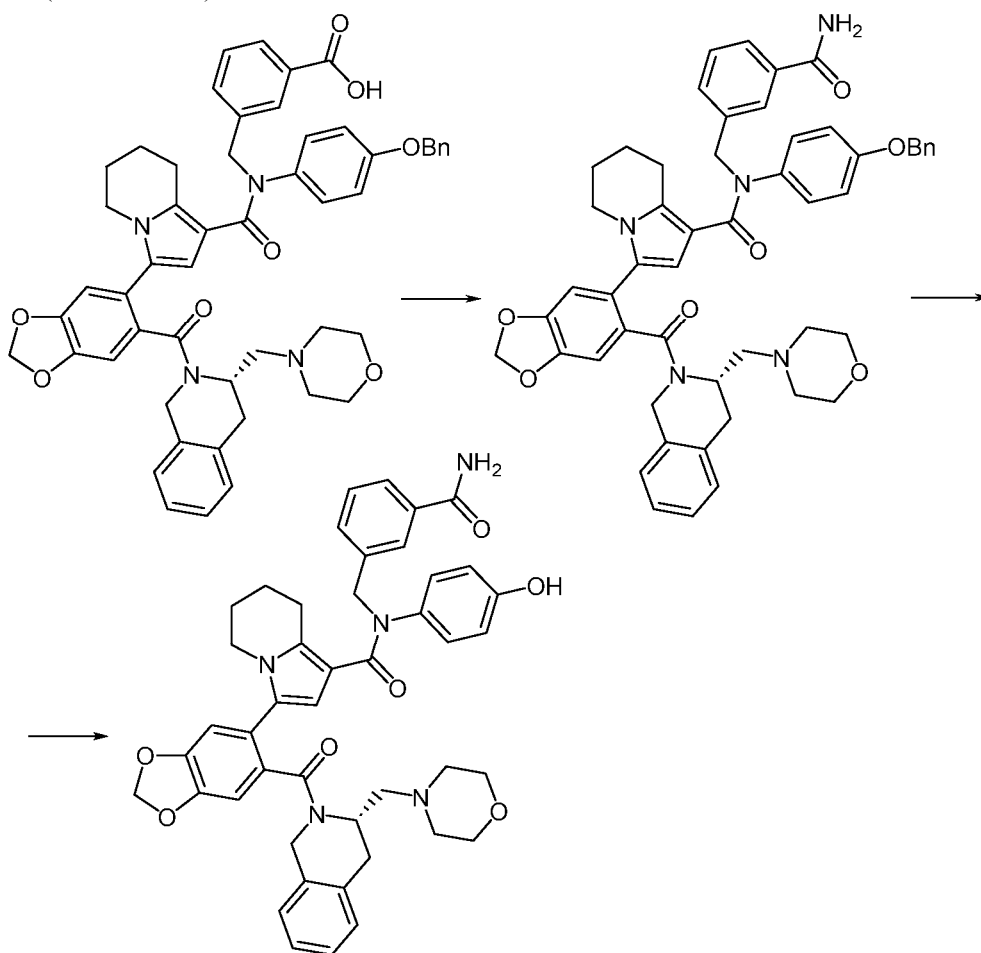
Процедура аналогічна способу примера 1 с использованием 2-(хлорметил)-4-метокси-3,5-диметилпиридина гидрохлорида вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 27: N-[[2-(4-этоксифенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]метил]-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 27).



Процедура аналогична способу примера 1 с использованием 4-(хлорметил)-2-(4-этоксифенил)-5-метил-1,3-оксазола вместо бензилбромида на стадии А.

Пример 28: N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 7).



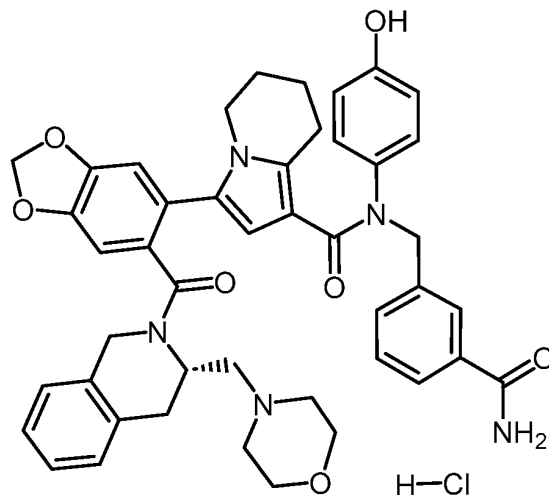
Стадия А: Синтез N-[4-(бензилокси)фенил]-N-(3-карбамоилбензил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Смесь 3-[[[4-(бензилокси)фенил]{3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил}карбонил]амино)метил]бензойная кислота (см. Получение 8) (1000 мг, 1,17 ммоль), DIPEA (604 мг, 4,68 ммоль), хлорид аммония (94 мг, 1,76 ммоль), ТВТУ (490 мг, 1,52 ммоль) и DCM (100 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем выливали в воду (100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-очистке на силикагеле с использованием смеси DCM/EtOAc (от 0 до 100%) в качестве элюента с получением 850 мг (85%) указанного в заголовке соединения.

Стадия В: Синтез N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 7).

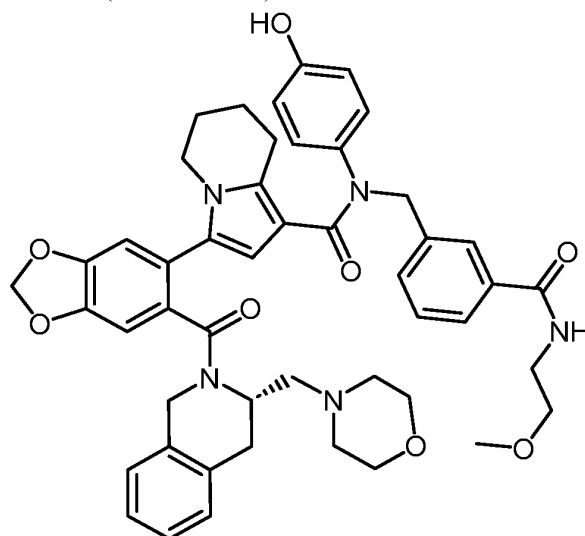
Перемешиваемую смесь соединения, полученного на стадии А (850 мг, 0,995 ммоль), катализатора (160 мг 5% Pd на угле) и метанола (70 мл) гидрировали в атмосфере H₂ в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали, а фильтрат упаривали при пониженном давлении досуха. Остаток подвергали очистке HPLC с получением 743 мг (97%) указанного в заголовке соединения.

Пример 29: Синтез N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид гидрохлорида (соль соединения 7 HCl).



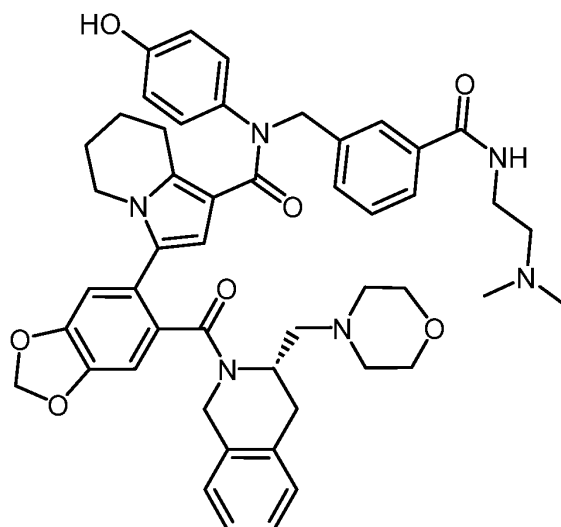
Указанное в заголовке соединение получали из N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (см. пример 28) обработкой его раствора в ацетонитриле избыток 6M раствора HCl в диоксане с последующим удалением летучих при пониженном давлении и промывкой остатка Et₂O.

Пример 30: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-{3-[[2-(метоксиэтил)карбамоил]бензил]-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 2).



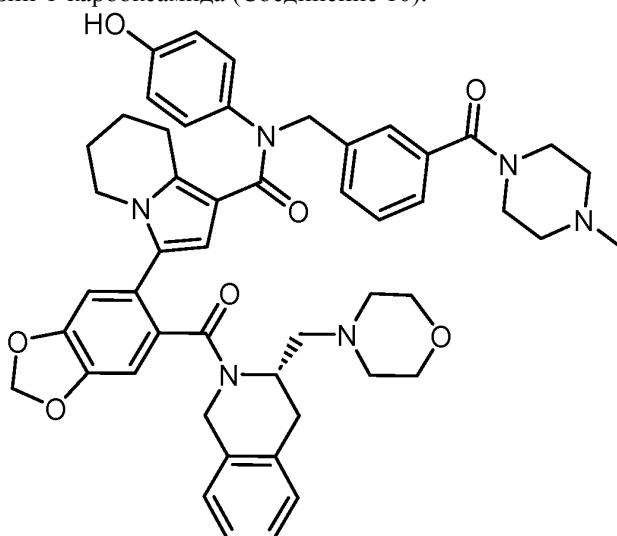
Процедура аналогична способу примера 28 с использованием 2-метоксиэтиламина вместо хлорида аммония на стадии А.

Пример 31: Синтез N-(3-[[2-(диметиламино)этил]карбамоил]бензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 6).



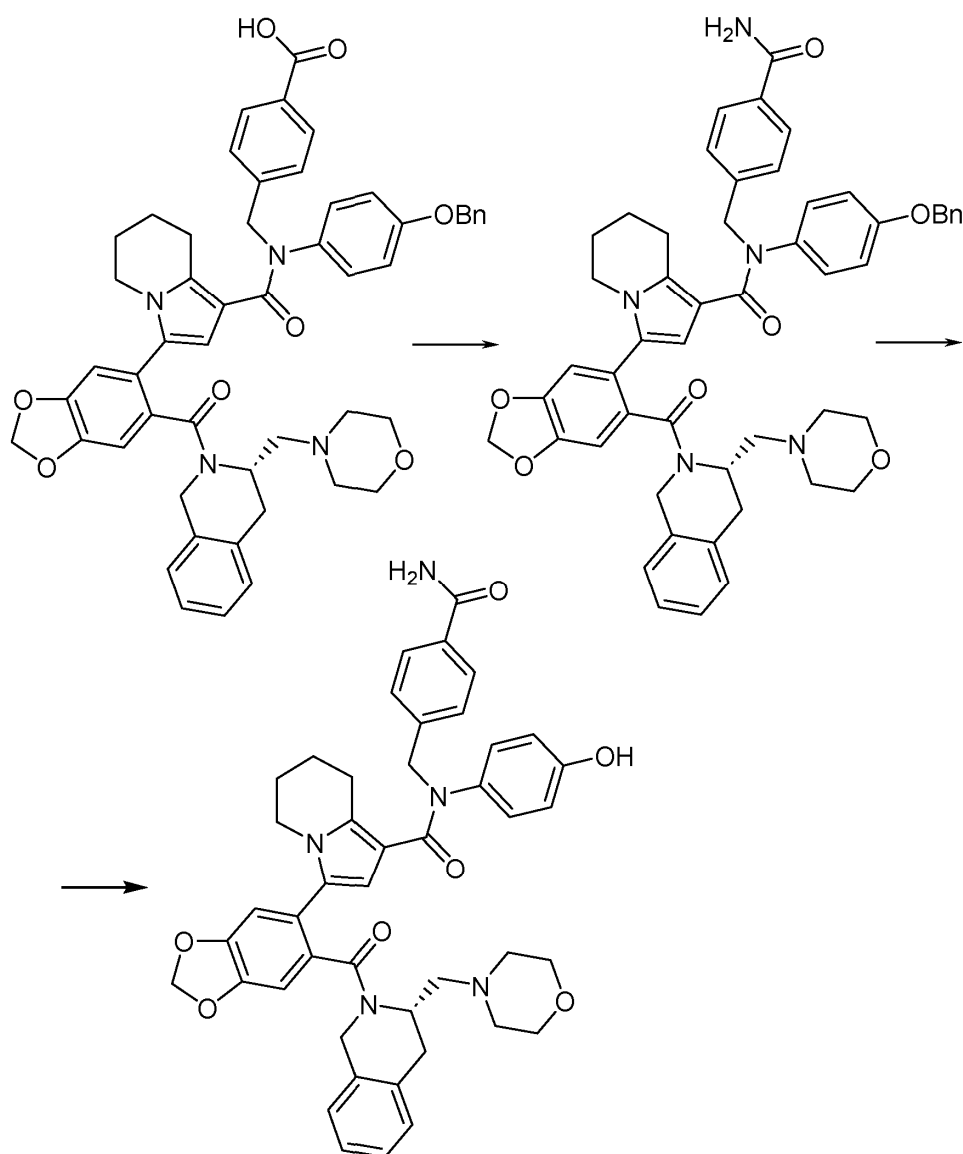
Процедура аналогична способу примера 28 с использованием 2-(диметиламино)этиламина вместо хлорида аммония на стадии А.

Пример 32: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-{3-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]бензил}-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4)-илметил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (Соединение 10).



Процедура аналогична способу примера 28 с использованием N-метилпиперазина вместо хлорида аммония на стадии А.

Пример 33: Синтез N-(4-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4)-илметил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида (Соединение 13).



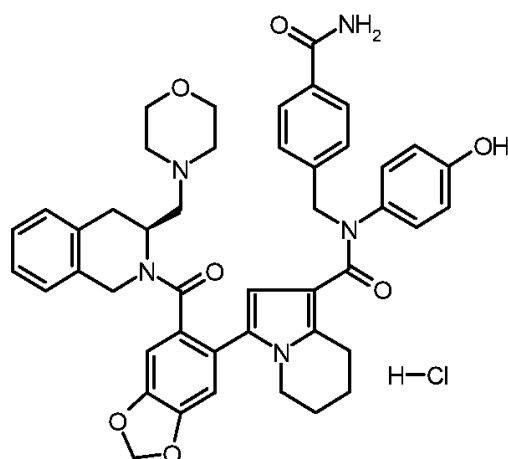
Стадия А: Синтез N-[4-(бензилокси)фенил]-N-(4-карбамоилбензил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

Смесь 4-[[[4-(бензилокси)фенил]{3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил}карбонил]амино)метил]бензойная кислота (см. Получение 10) (1000 мг, 1,17 ммоль), DIPEA (604 мг, 4,68 ммоль), хлорид аммония (94 мг, 1,76 ммоль), TBTU (490 мг, 1,52 ммоль) и DCM (100 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем выливали в воду (100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси EtOAc/DCM (от 0 до 100%) в качестве элюента с получением 835 мг (83%) указанного в заголовке соединения.

Стадия В: Синтез N-(4-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолина-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

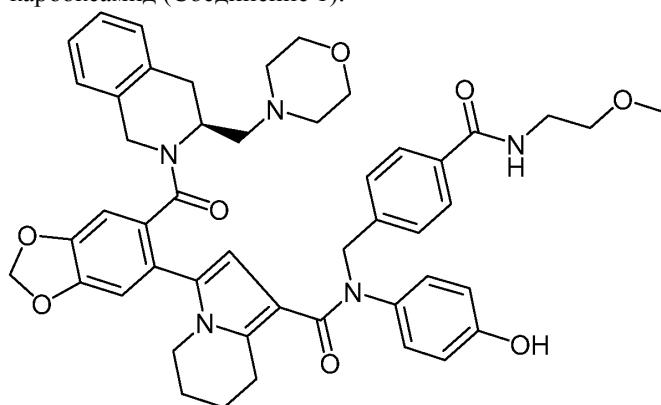
Перемешиваемую смесь соединения, полученного на стадии А (835 мг, 0,973 ммоль), катализатора (160 мг 5% Pd на угле) и метанола (70 мл) гидрировали в атмосфере H₂ в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали, а фильтрат упаривали при пониженном давлении досуха. Остаток подвергали очистке HPLC с получением 720 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

Пример 34: Синтез N-(4-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид гидрохлорида (гидрохлоридная соль соединения 13).



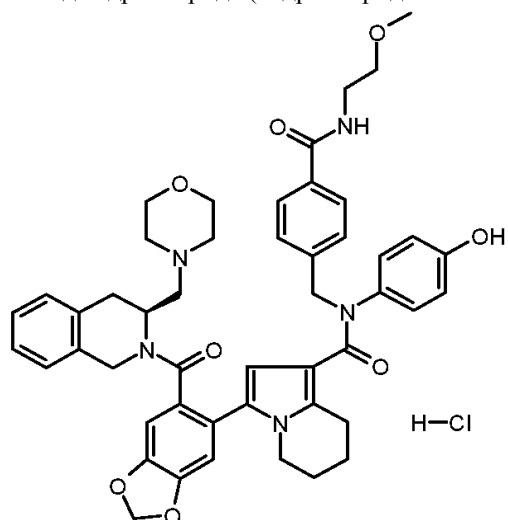
Указанное в заголовке соединение получали из N-(4-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (см. пример 33) обработкой его раствора в ацетонитриле избыток 6M раствора HCl в диоксане с последующим удалением летучих при пониженном давлении и промывкой остатка Et₂O.

Пример 35: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-{4-[(2-метоксиэтил)карбамоил]бензил}-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 1).



Процедура аналогична способу примера 33 с использованием 2-метоксиэтиламина вместо хлорида аммония на стадии А.

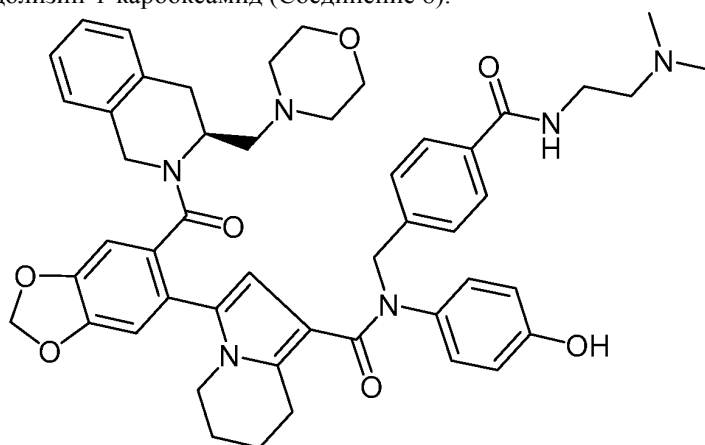
Пример 36: N-(4-гидроксифенил)-N-{4-[(2-метоксиэтил)карбамоил]бензил}-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид гидрохлорида (гидрохлоридная соль соединения 1).



Указанное в заголовке соединение получали из N-(4-гидроксифенил)-N-{4-[(2-метоксиэтил)карбамоил]бензил}-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (см. пример 35) путем

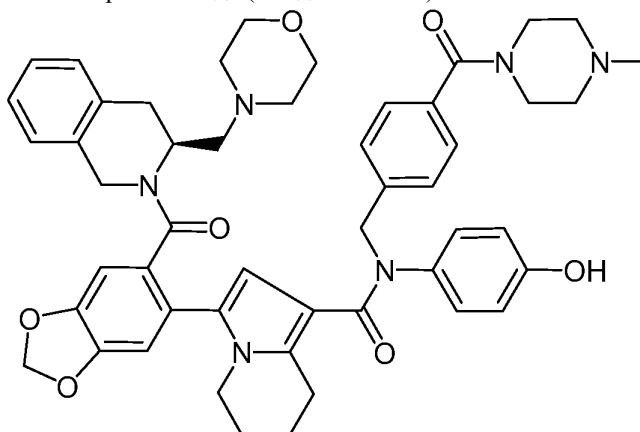
обработки его раствора в ацетонитриле избытком 6M раствора HCl в диоксане с последующим удалением летучих при пониженном давлении и промывкой остатка Et₂O.

Пример 37: Синтез N-(4-{[2-(диметиламино)этил]карбамоил}бензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 8).



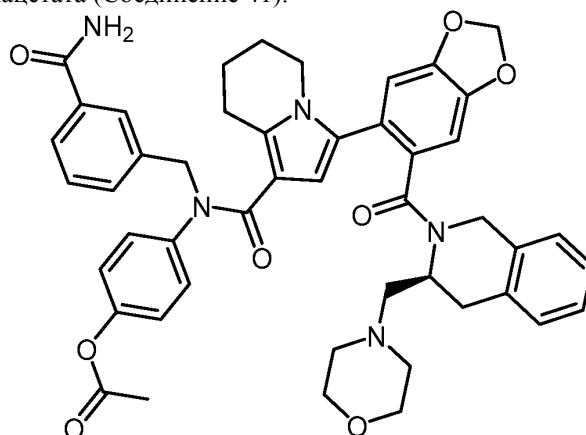
Процедура аналогична способу примера 33 с использованием 2-(диметиламино)этиламина вместо хлорида аммония на стадии А.

Пример 38: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-{4-[4-метилпиперазин-1-ил]карбонил}бензил}-3-(6-{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 12).



Процедура аналогична способу примера 33 с использованием N-метилпиперазина вместо хлорида аммония на стадии А.

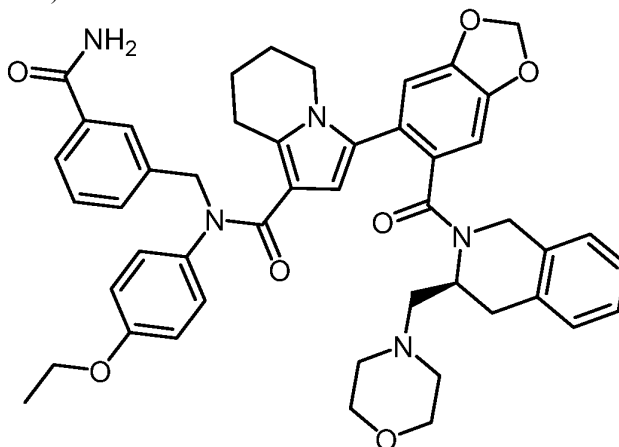
Пример 39: Синтез 4-{[3-карбамоилбензил]{3-(6-{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил]карбонил}амино]фенилацетата (Соединение 41).



Смесь N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (см. пример 28) (60 мг, 0,08 ммоль), ацетилхлорид (13 мг, 0,16 ммоль) и Et₃N (32 мг, 0,3 ммоль) в DCM (1 мл) перемешивали в течение одного часа при температуре окружающей среды,

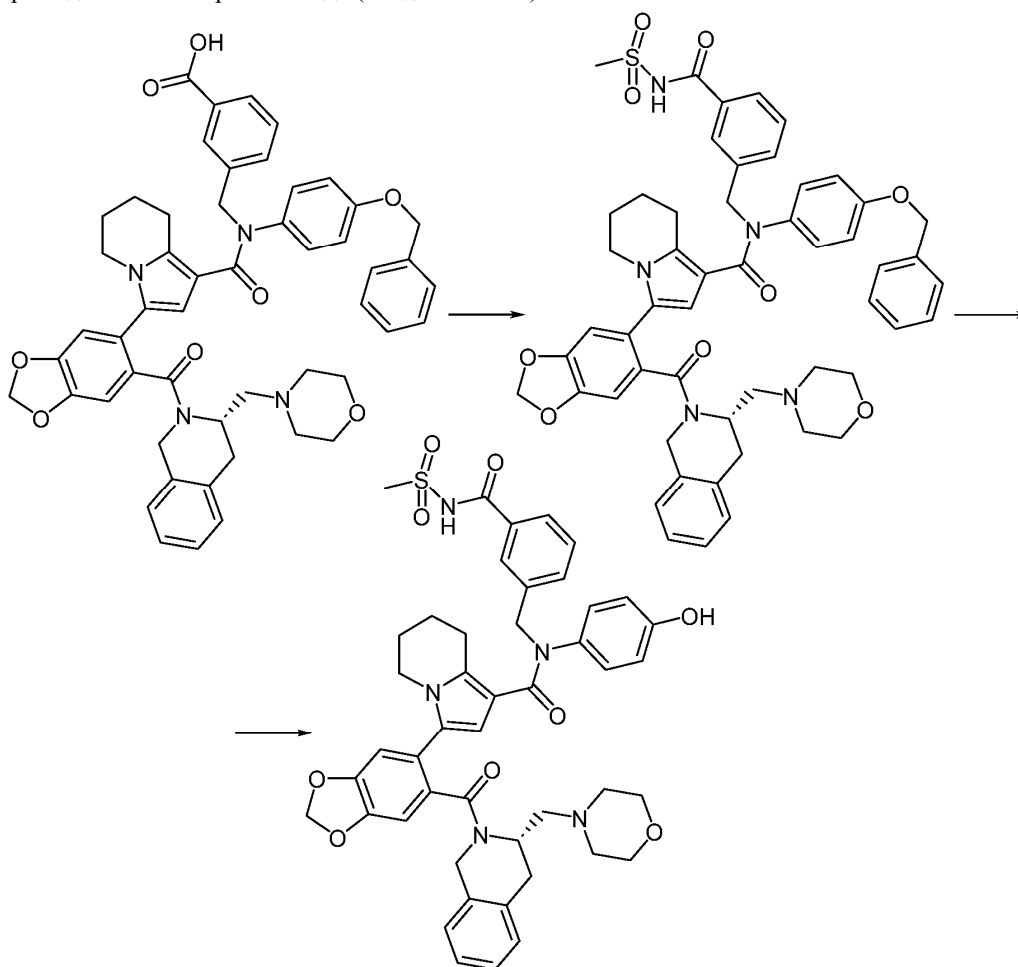
промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, используя смесь CH_3OH (от 1 до 20%) и DCM в качестве элюента, с получением 6 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

Пример 40: Синтез N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-этоксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 42).



Смесь N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (см. пример 28) (0,06 мг, 0,08 ммоль), йодэтан (24 мг, 0,16 ммоль), Cs_2CO_3 (77 мг, 0,23 ммоль) и DMF (0,1 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C . К реакционной смеси добавляли воду, выпавший в осадок продукт отделяли центрифугированием, дважды промывали водой и сушили лиофилизацией с получением 30 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

Пример 41: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-{3-[(метилсульфонил)карбамоил]бензил}-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид (соединение 43).



Стадия А: Синтез N-[4-(бензилокси)фенил]-N-{3-[(метилсульфонил)карбамоил]бензил}-3-(6-[[3-(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Смесь 3-[[4-(бензилокси)фенил]{3-(6-[[3-(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил]карбонил}амино)метил]бензойная кислота (см. Получение 8) (100 мг, 0,12 ммоль), Et₃N (24 мг, 0,23 ммоль), EDCI (67 мг, 0,35 ммоль), DMAP (26 мг, 0,23 ммоль) и DMF (1 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем метансульфонамид (33 мг, 0,35 ммоль) был добавлен. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч и затем распределяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяют, промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc (от 0 до 100%) и DCM, с получением 80 мг (73%) указанного в заголовке соединения.

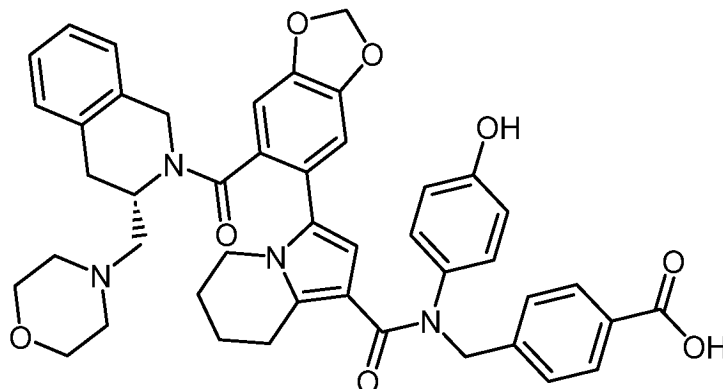
Стадия В: Синтез N-(4-гидроксифенил)-N-{3-[(метилсульфонил)карбамоил]бензил}-3-(6-[[3-(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамида.

Перемешиваемую смесь соединения, полученного на стадии А, катализатора (10 мг 5% Pd на угле) и метанола (2 мл) гидрировали в атмосфере H₂ в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Остаток подвергали очистке HPLC с получением 60 мг (83%) указанного в заголовке соединения.

Пример 42: Соединения 44-50.

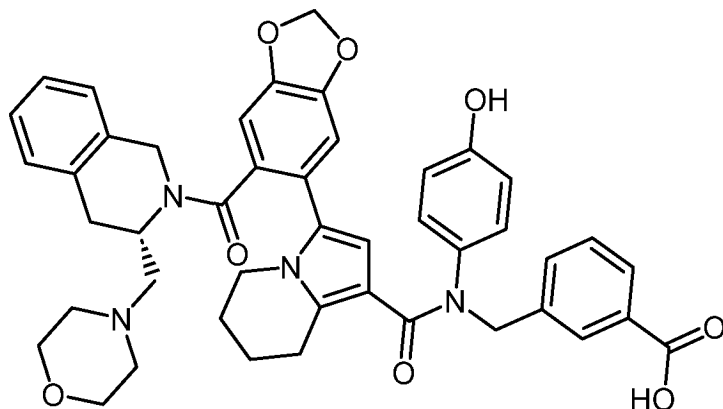
С использованием процедур, описанных в настоящем документе, непосредственно или с небольшой модификацией и соответствующими реагентами и промежуточными продуктами были получены соединения № 44-52. Табл. А1.

Соединение 44. 4-[[4-Гидрокси-N-[3-[6-[[3-(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензойная кислота.



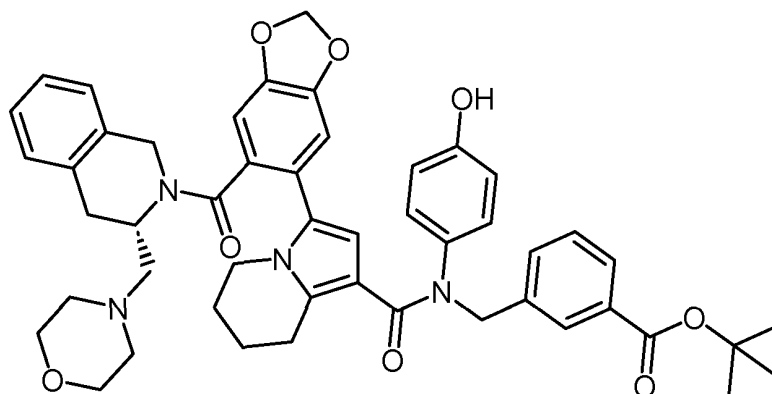
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ: 9.45-9.28 (s, 2H), 7.95-7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.37-7.27 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.25-7.08 (m, 3H), 7.08-6.93 (m, 3H), 6.88 - 6.76 (s, 1H), 6.66-6.37 (m, 4H), 6.17-5.97 (m, 2H), 5.24-4.72 (m, 4H), 4.46-4.10 (m, 2H), 4.08-3.91 (s, 2H), 3.80-3.61 (s, 5H), 3.29-2.73 (m, 8H), 1.86-1.29 (m, 4H).

Соединение 45. 3-[[4-Гидрокси-N-[3-[6-[[3-(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензойная кислота.



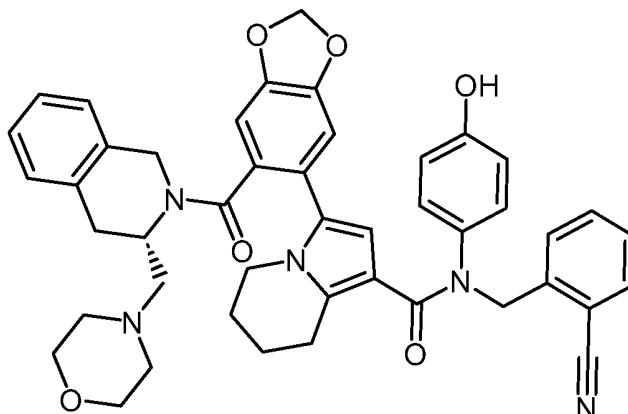
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ: 9.92-9.18 (m, 1H), 7.98-7.74 (m, 2H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.31-7.11 (m, 3H), 7.07-6.94 (m, 3H), 6.89-6.72 (s, 2H), 6.68-6.43 (m, 4H), 6.24-5.98 (m, 2H), 5.23-4.69 (m, 4H), 4.45-4.08 (m, 2H), 4.06-3.91 (m, 2H), 3.80-3.30 (m, 6H), 3.29-2.75 (m, 7H), 1.88-1.26 (m, 4H).

Соединение 46. трет-Бутил-3-[(4-гидрокси-N-[3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензоат.



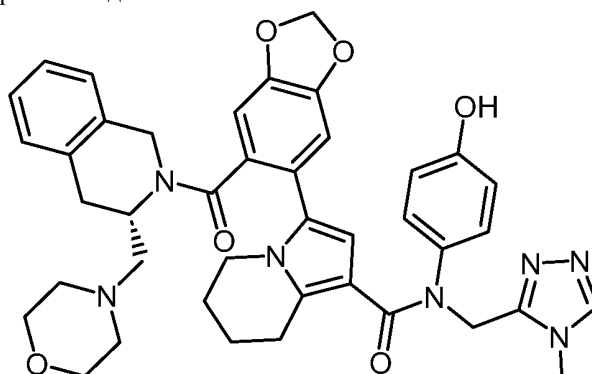
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 9.49-9.25 (m, 1H), 7.87-7.58 (m, 2H), 7.58-7.24 (m, 2H), 7.24-7.07 (m, 3H), 7.07-6.51 (m, 6H), 6.51-6.23 (m, 2H), 6.16-5.91 (m, 2H), 5.20-4.62 (m, 4H), 4.28-3.83 (m, 2H), 3.71-3.40 (m, 6H), 3.09-2.77 (m, 3H), 2.35-2.19 (m, 3H), 2.20-1.63 (m, 7H), 1.63-1.34 (s, 9H).

Соединение 47. N-[(2-цианофенил)метил]-N-(4-гидроксифенил)-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.



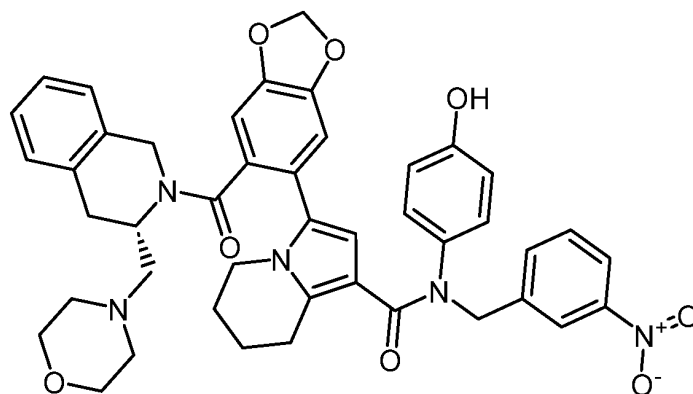
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 9.58-9.30 (m, 1H), 7.95-7.26 (m, 5H), 7.26-6.94 (m, 4H), 6.94-6.65 (m, 3H), 6.65-6.50 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.50-6.24 (m, 2H), 6.20-6.02 (m, 2H), 5.32-4.55 (m, 4H), 4.31-3.78 (m, 2H), 3.72-3.42 (m, 5H), 3.15-2.71 (m, 3H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 2H), 2.21-1.36 (m, 8H).

Соединение 48. N-(4-Гидроксифенил)-N-[(4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.



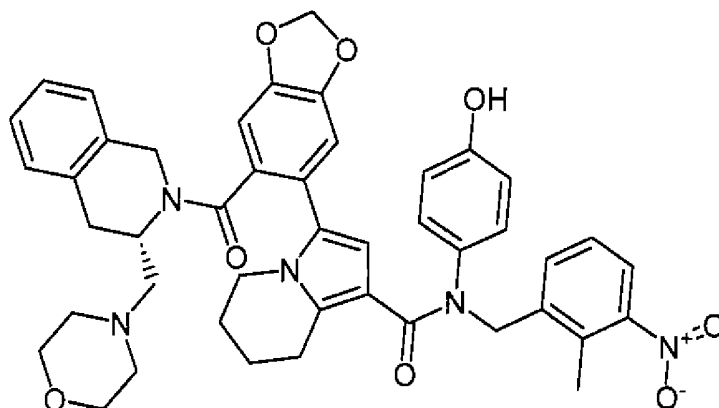
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 9.65-9.28 (m, 1H), 8.55-8.21 (m, 2H), 7.32-6.95 (m, 3H), 6.95-6.69 (m, 3H), 6.69-6.48 (m, 2H), 6.48-6.23 (s, 2H), 6.14-6.01 (m, 2H), 5.23-4.65 (m, 4H), 4.65-4.45 (m, 2H), 4.28-3.84 (m, 2H), 3.76-3.39 (m, 11H), 3.12-2.76 (m, 2H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.20-1.34 (m, 5H).

Соединение 49. N-(4-гидроксифенил)-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-[(3-нитрофенил)метил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 9.60-9.22 (m, 1H), 8.21-7.94 (m, 2H), 7.72-7.45 (m, 2H), 7.24-7.06 (m, 3H), 7.06-6.50 (m, 6H), 6.50-6.30 (m, 2H), 6.21-5.97 (m, 2H), 5.20-4.66 (m, 4H), 4.29-3.78 (m, 2H), 3.70-3.36 (m, 8H), 3.11-2.77 (m, 3H), 2.37-2.20 (m, 2H), 2.20-1.27 (m, 6H).

Соединение 50. N-(4-Гидроксифенил)-N-[(2-метил-3-нитрофенил)метил]-3-[6-[(3S)-3-(морфолин-1-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 9.52-9.26 (m, 1H), 7.89-7.60 (dd, $J=39.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.42-6.94 (m, 6H), 6.94-6.51 (m, 5H), 6.47-6.24 (s, 2H), 6.14-6.01 (m, 2H), 5.25-4.53 (m, 4H), 4.32-3.77 (m, 2H), 3.69-3.37 (m, 6H), 3.17-2.78 (m, 3H), 2.35-1.31 (m, 13H).

Пример 43: Аналитические данные.

Препаративное HPLC.

Нейтральные условия следующие: YMC-Pack ODS-AQ 250×20 мм, S-10 мкм, размер пор 12 нм, градиент вода-ацетонитрил.

Стандартные, кислые, условия следующие: YMC-Pack ODS-AQ 250×20 мм, S-10 мкм, размер пор 12 нм, градиент раствор А - раствор В; А: 1000 мл воды - 226 мкл трифторуксусной кислоты, В: 1000 мл CH_3CN - 226 мкл трифторуксусной кислоты.

Аналитические данные, условия LCMS.

Колонка C18 100×4,6 мм, 5,0 мкм, размер пор 100 Å, вода-ацетонитрил + 0,1% трифторуксусная кислота, градиент от 5 до 87% в течение 10 мин.

Аналитические данные

Соед. №	Пример №	Название соединения	MW	RT, мин	MS (ESI)		чистота (%)	
					[M+H] ⁺ расч.	[M+H] ⁺ обнар.	220 нм	254 нм
15	01	N-бензил-N-(4-гидроксифенил)-3-(6- {[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	724.9	5.26	725	725	97	98
4	02	N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метилбензил)-3-(6- {[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	738.9	5.29	739	739	96	99
14	03	N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метилбензил)-3-(6- {[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	738.9	5.34	739	739	97	100

20	04	N-(4-гидроксифенил)-N-(4-метилбензил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	738.9	5.36	739	739	97	
11	05	N-(2-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	742.9	5.20	783	783	99	98
21	06	N-(3-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	742.9	5.26	783	783	100	

17	07	N-(4-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	742.9	5.26	783	783	91	90
30	08	N-(2,6-диметилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	752.9	5.95	753	753	99	99
31	09	N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метоксибензил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	754.9	5.71	755	755	96	95

32	10	N-(2-фтор-6-метилбензил)- N-(4-гидроксифенил)-3-(6- {[(3S)-3-(морфолин-4- илметил)-3,4- дигидроизохинолин-2(1H)- ил]карбонил}-1,3- бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8- тетрагидроиндолизин-1- карбоксамид	756.9	5.83	757	757	98	99
33	11	N-(2-хлорбензил)-N-(4- гидроксифенил)-3-(6- {[(3S)-3-(морфолин-4- илметил)-3,4- дигидроизохинолин-2(1H)- ил]карбонил}-1,3- бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8- тетрагидроиндолизин-1- карбоксамид	759.3	5.92	760	760	97	
19	12	N-(2,6-дифторбензил)-N-(4- гидроксифенил)-3-(6- {[(3S)-3-(морфолин-4- илметил)-3,4- дигидроизохинолин-2(1H)- ил]карбонил}-1,3- бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8- тетрагидроиндолизин-1- карбоксамид	760.8	5.69	761	761	98	100

3	13	N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метокси-2-метилбензил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	768.9	5.88	769	769	97	98
34	14	N-(2-хлор-6-метилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	773.3	6.01	774	774	96	99
5	15	N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[2-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-	792.9	5.51	793	793	97	

		тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид						
16	16	N-(4-гидроксифенил)-3-(6- {(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиксол -5-ил)-N-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	792.9	5.59	793	793	99	
24	17	N-(4-гидроксифенил)-3-(6- {(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиксол -5-ил)-N-[4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	792.9	5.65	793	793	98	

35	18	N-(6-хлор-2,3-дифторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	795.3	6.08	796	796	96	96
18	19	N-(бифенил-2-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	801.0	6.38	801	801	90	91
37	20	N-(4-гидроксифенил)-N-[2-метил-4-(трифторметил)бензил]-3-(6-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-	806.9	6.40	807	807	98	99

		тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид							
38	21	N-(4-гидроксифенил)-N-[2-метил-5-(трифторметил)бензил]-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	806.9	6.34	807	807	93	92	
26	22	N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[4-(трифторметокси)бензил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	808.9	5.70	809	809	98	97	
22	23	N-[2-фтор-6-(трифторметил)бензил]-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-	810.9	5.97	811	812	97	98	

		дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид						
39	24	N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пиридин-3-илметил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	725.8	3.57	726	726	98	
9	25	N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-(пиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	725.8	4.17	726	726	91	

23	26	N-(4-гидроксифенил)-N-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	783.9	3.86	784	784	98	
27	27	N-{{2-(4-этоксифенил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]метил}-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	850.0	5.67	850	850	98	97
7	28	N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-	767.9	4.54	768	768	99	99

		бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид							
7 HCl salt	29	N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид гидрохлорид	767.9	4.50	768	768	99	99	
2	30	N-(4-гидроксифенил)-N-{{3-[(2-метоксиэтил)карбамоил]бензил}-3-(6-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	826.0	5.09	826	826	97	98	

6	31	N-(3-{[2-(диметиламино)этил]карбамоил}бензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид	839.0	4.26	839	839	96	96
10	32	N-(4-гидроксифенил)-N-{3-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]бензил}-3-(6-{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид	851.0	4.27	851	851	95	96
13	33	N-(4-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-	767.9	4.90	768	768	96	97

		бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид							
13 HCl salt	34	N-(4-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}})-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид гидрохлорид	767.9	4.62	768	768	100	100	
1	35	N-(4-гидроксифенил)-N-{{4-[(2-метоксиэтил)карбамоил]бензил}}-3-(6-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}})-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	826.0	5.10	826	826	96	96	

1 HCl salt	36	N-(4-гидроксифенил)-N-{4-[(2-метоксиэтил)карбамоил]бензил}-3-(6-[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид гидрохлорид	826.0	4.70	826	826	95	100
8	37	N-(4-{[2-(диметиламино)этил]карбамоил}бензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	839.0	4.24	839	839	97	
12	38	N-(4-гидроксифенил)-N-{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]бензил}-3-(6-[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-	851.0	4.20	851	851	99	

		ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид						
41	39	4-[(3-карбамоилбензил){[3-(6-[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил]карбонил}амино]фенилацетат	809.9	4.79	810	810	100	99
42	40	N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-этоксифенил)-3-(6-[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид	795.9	5.13	796	796	96	97
43	41	N-(4-гидроксифенил)-N-{3-[(метилсульфонил)карбамоил]бензил}-3-(6-[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-	846.0	5.33	846	846	96	96
		ил]карбонил}-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид						

Пример 44. Анализ ингибирования первичного PPI.

Анализ BCL-2 TR-FRET (BPS Bioscience, #50222). Использовали следующие концентрации и время анализа: 3 нг BCL-2, 5 мкл 1:100 анти-His Тб-меченого донора, 5 мкл 1:100 меченого красителем акцептора, 5 мкл 1:40 пептидного лиганда BCL-2 и 2 мкл испытуемого соединения, время инкубации 60 мин. Результаты анализа считывали с использованием планшет-ридера Clariostar (BMG Labtech) со следующими параметрами: TR FRET, 340ex/620 и 665em; задержка 60 мкс; и интеграция 500 мкс.

Анализ BCL-XL TR-FRET (BPS Bioscience, #50223). Использовали следующие концентрации и время анализа: 10,5 нг BCL-XL, 5 мкл 1:100 анти-His-Тб-меченого донора, 5 мкл 1:100 Меченый красителем акцептор, 5 мкл 1:80 пептидного лиганда BCL-XL и 2 мкл испытуемого соединения, время инкубации 60 мин. Результаты анализа считывали с использованием планшет-ридера Clariostar (BMG Labtech) со следующими параметрами: TR FRET, 340ex/620 и 665em; задержка 60 мкс; и интеграция 500 мкс.

Анализ MCL-1 TR-FRET (BPS Bioscience, #79506). Использовали следующие концентрации и время анализа: 10 нг MCL-1, 5 мкл 1:200 анти-His Тб-меченого донора, 5 мкл 1:200 Меченый красителем акцептор, 5 мкл 1:10 пептидного лиганда MCL-1 и 2 мкл испытуемого соединения, время инкубации 60 мин. Результаты анализа считывали с использованием планшет-ридера Clariostar (BMG Labtech) со следующими параметрами: TR FRET, 340ex/620 и 665em; задержка 60 мкс; и интеграция 500 мкс.

В табл. В указан код активности для анализа BCL-2 TR-FRET: А, В, С или D. В соответствии с кодом А представляет собой значение $IC_{50} \leq 5$ нМ; В представляет собой $IC_{50} > 5$ нМ и ≤ 10 нМ; С пред-

ставляет собой IC₅₀ >10 нМ и ≤50 нМ D представляет собой IC₅₀ >50 нМ.

В табл. В указан код активности для анализа BCL-XL TR-FRET: А, В или С. В соответствии с кодом А представляет значение IC₅₀ ≤2000 нМ; В представляет значения IC₅₀ >2000 нМ и ≤4000 нМ; С представляет значения IC₅₀ >4000 нМ.

Таблица В

Первичное ингибирование PPI

Соединение №	Пример №	BCL2	BCLxL	MCL1 IC ₅₀ (μМ)
15	1	В	А	-
4	2	А	А	-
14	3	В	В	-
20	4	В	В	-
11	5	А	А	-
21	6	С	В	-
17	7	С	С	-
30	8	Д	-	-
31	9	А	А	-
32	10	С	-	-
33	11	А	А	-
19	12	В	С	-
3	13	А	А	-
34	14	Д	С	-
5	15	А	А	-
16	16	С	С	-
24	17	С	С	-
35	18	С	С	4-
18	19	С	А	-
37	20	В	-	-

38	21	C	-	-
26	22	D	C	-
22	23	D	C	-
39	24	B	B	-
9	25	A	B	-
23	26	C	C	-
27	27	D	C	-
7	28	A	A	>100
2	30	A	-	>100
6	31	A	-	>100
10	32	B	-	>100
13	33	B	A	>100
1	35	A	A	>100
8	37	A	A	>100
12	38	B	A	>100
43	41	B	B	-
45	42	C	B	-
46	42	C	-	-
47	42	D	-	-
48	42	A	A	-
49	42	D	C	-
50	42	D	C	-

Пример 45: Анализы жизнеспособности клеток (Клеточные линии HEK293, RS4-11, MOLT-4).

Использовали культуральную среду для HEK293 - DMEM (PanEco, кат. № C420). Для остальных клеточных линий использовали RPMI-1640 (PanEco, кат. № C363).

Соединения готовили в виде исходных растворов 200× с серийными разведениями в 100% DMSO с конечной концентрацией 1×.

Растворы соединения диспергировали аликвотами по 40 мкл в 384-луночные планшеты в концентрации 2000 клеток на лунку для HEK293 и в концентрации 4000 клеток на лунку для остальных клеточных линий с использованием роботизированной станции Biomek (Beckman). Перед добавлением соединений клетки инкубировали при 37°C (HEK293 инкубировали в течение суток перед добавлением соединений).

Планшет для разбавления готовили путем заливки 78 мкл соответствующей культуральной среды с использованием роботизированной станции Biomek (Beckman).

Последовательно с помощью роботизированной станции отбирали 2 мкл веществ и добавляли к 78 мкл питательной среды (разведение соединений 40×). Отбирали аликвоты по 10 мкл и добавляли в планшеты с клетками (5-кратное разведение соединений).

Планшеты инкубировали в течение 3 сут при температуре 37°C. Через 3 дня к клеткам добавляли 10 мкл CellTiter-Glo (Promega) и измеряли люминесценцию.

В табл. С присвоен код активности для анализа RS4-11: А, В или С. В соответствии с кодом А представляет значение $CC50 \leq 0,1$ мкМ; В представляет $CC50 > 0,1$ мкМ и $\leq 0,2$ мкМ; С представляет собой $CC50 > 0,2$ мкМ.

В табл. С присвоен код активности для анализа MOLT-4: А, В или С. В соответствии с кодом А представляет значение $CC50 \leq 2$ мкМ; В представляет $CC50 > 2$ мкМ и ≤ 10 мкМ; С представляет собой $CC50 > 10$ мкМ.

В табл. С присвоен код активности для анализа HEK293: А, В или С. В соответствии с кодом А

представляет значение $CC50 \leq 10$ мкМ; В представляет $CC50 > 10$ мкМ и ≤ 25 мкМ; С представляет собой $CC50 > 25$ мкМ.

Таблица С

Эффективность и цитотоксичность клеточных моделей

Соединение №	Пример №	RS4-11	MOLT-4	HEK293
15	1	В	А	С
4	2	А	С	С
14	3	А	В	С
20	4	В	В	А
11	5	А	С	В
21	6	В	С	С
17	7	С	С	С
31	9	А	А	С
33	11	А	А	В
19	12	С	В	С
3	13	А	А	С
34	14	С	А	С
5	15	А	В	С
16	16	В	С	С
24	17	С	В	А
35	18	С	А	С
18	19	С	В	С
37	20	А	В	С
39	24	С	А	В
9	25	В	В	В
23	26	С	С	В
7	28	В	В	А
2	30	В	С	А
6	31	С	С	В
10	32	С	С	В
13	33	А	В	В
1	35	А	В	А
8	37	А	С	С
12	38	А	С	В
45	42	С	С	С
48	42	А	В	В
49	42	С	С	С
50	42	С	В	С

Пример 46: Активация каспазы-3/7.

Принцип анализа: Анализ Caspase-Glo 3/7 представляет собой гомогенный люминесцентный анализ, который измеряет активности каспаз-3 и -7. Анализ обеспечивает люминогенный субстрат каспазы-3/7, который содержит тетрапептидную последовательность DEVD, в реагенте, оптимизированном для активности каспазы.

Процедура анализа: Инкубируйте клетки RS4-11 с различными концентрациями тестируемых соединений в течение 3,5 ч во влажном инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ и 30 мин при комнатной температуре. Добавьте по 15 мкл реагента Caspase-Glo в каждую лунку и инкубируйте планшеты в течение 30 мин при комнатной температуре. Чтение на приборе ClarioStar Plus.

Материалы: Promega Caspase-Glo (Promega, #8212); Замороженные клетки RS4-11; 384-луночный белый планшет (Corning, #3570).

Инструменты: ClarioStar Plus; Biomek FX для работы с жидкостями (Beckman Coulter).

В табл. D указан код активности для анализа Cas-3/7: А, В или С. В соответствии с кодом А представляет значение EC50 ≤0,1 мкМ; В представляет EC50 >0,1 мкМ и ≤0,25 мкМ; С представляет EC50 >0,25 мкМ.

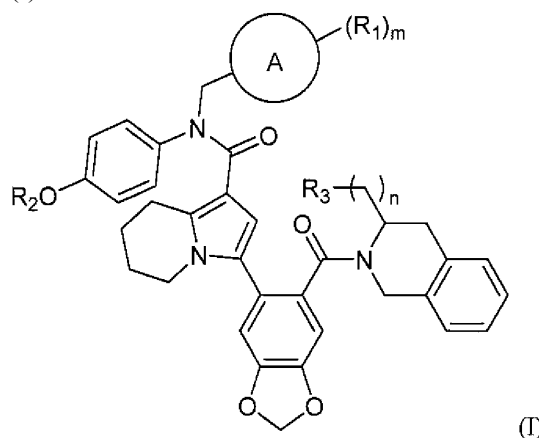
Таблица D

Активация каспазы-3/7

Соединение №	Пример №	Cas-3/7
15	1	В
4	2	А
14	3	С
20	4	С
11	5	А
21	6	С
17	7	С
31	9	А
33	11	А
19	12	С
3	13	А

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

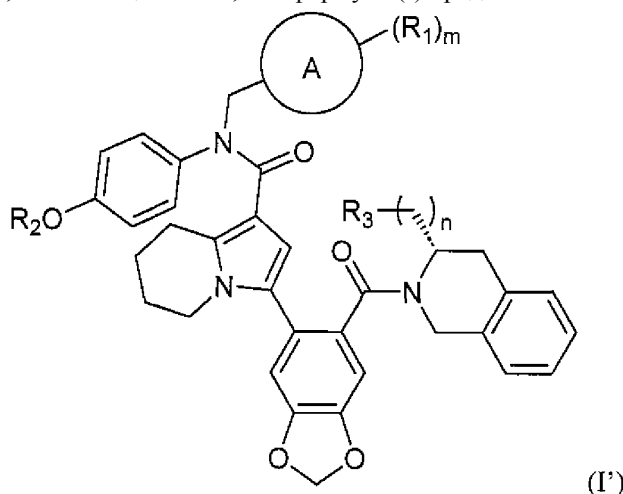


или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер,
где: цикл А выбран из арила или гетероарила;

каждый R₁ независимо выбран из галогена, -ОН, -СN, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, арила, -C(O)OR₄ и -C(O)NR₅R₆, где арил необязательно замещен одним или несколькими R₇;

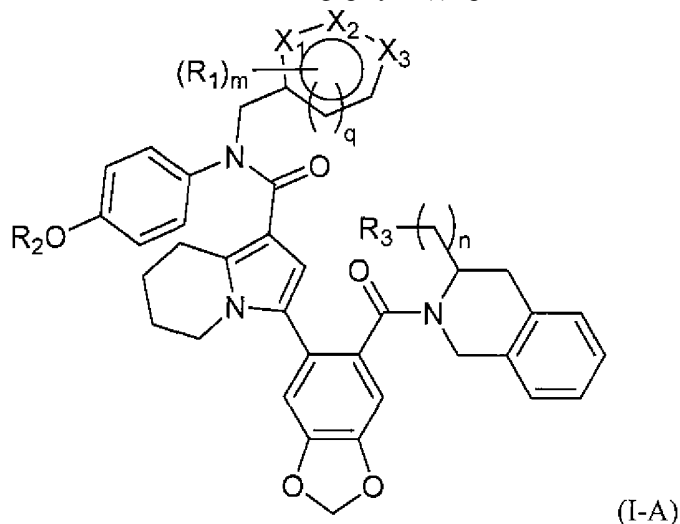
R_2 выбран из H, C_1 - C_6 алкила и $-C(O)R_4$;
 R_3 выбран из 3-8-членного гетероциклила, $-O(CH_2O)_pR_8$ и $-N(R_9)_2$, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} ;
каждый R_4 независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;
каждый R_5 независимо выбран из H, C_1 - C_6 алкила, $-(CH_2)_pOR_{11}$, $-(CH_2)_pN(R_{11})_2$ и $S(O)_2R_{11}$;
каждый R_6 независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;
или R_5 и R_6 вместе с атомом, к которому они присоединены, вместе образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, дополнительно содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R_{11} ;
каждый R_7 независимо выбран из галогена, $-OH$, $-CN$, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 галогеналкокси;
 R_8 выбран из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила и 3-8-членного гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} ;
каждый R_9 независимо выбран из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила;
каждый R_{10} независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, галогена и $-OH$;
каждый R_{11} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;
 m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; и
 p представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4;
 o представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и
 r представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6,
где "арил" - циклическая ароматическая углеводородная группа, которая имеет от 1 до 3 ароматических колец;
"гетероарил" означает моновалентный моноциклический или полициклический ароматический радикал, содержащий от 5 до 24 атомов в кольце, содержащий один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из N, O, S, P, Se или B, оставшиеся атомы являются C.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой формулу (I')



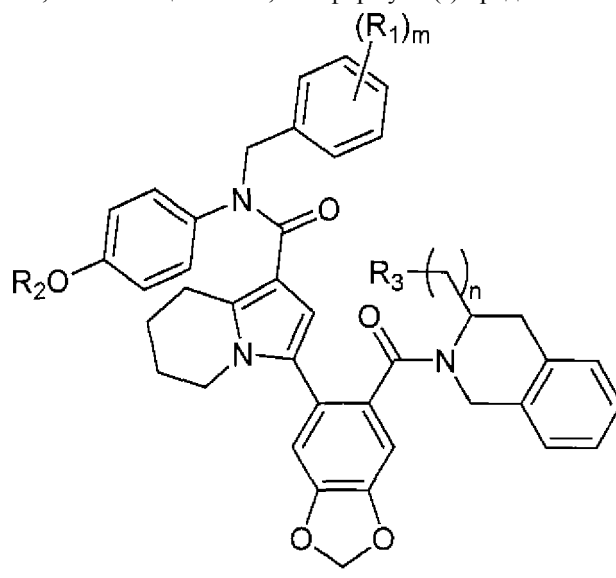
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой формулу (I-A):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер,
 где: каждый из X_1 , X_2 и X_3 независимо выбран из CH, CR₁, N, NH, NR₁ и O; и
 q представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1; и
 где, когда любой из X_1 , X_2 и X_3 представляет собой NH, NR₁ или O, тогда q равно 0.

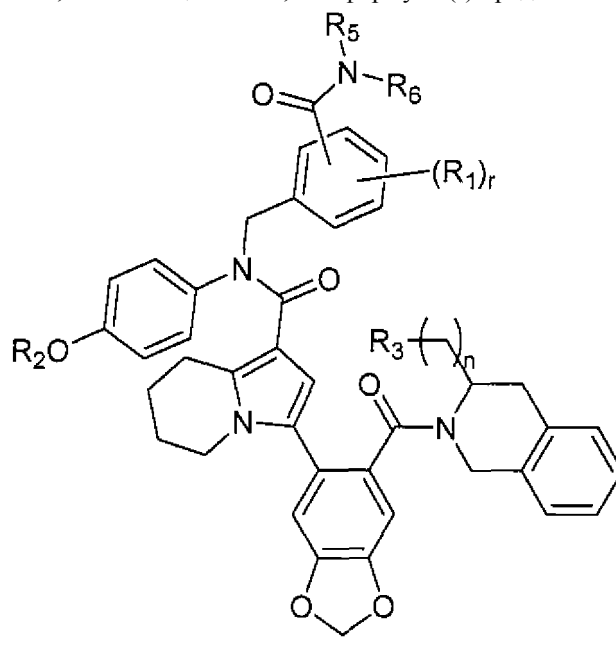
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой формулу (I-B);



(I-B)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер.

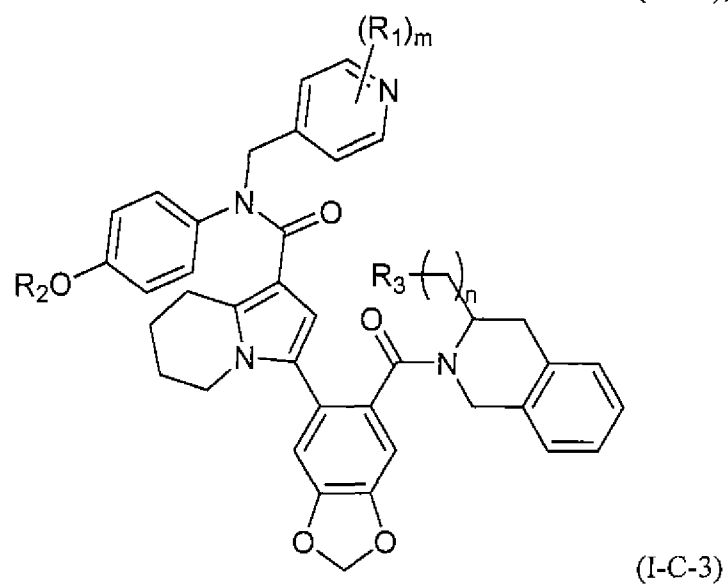
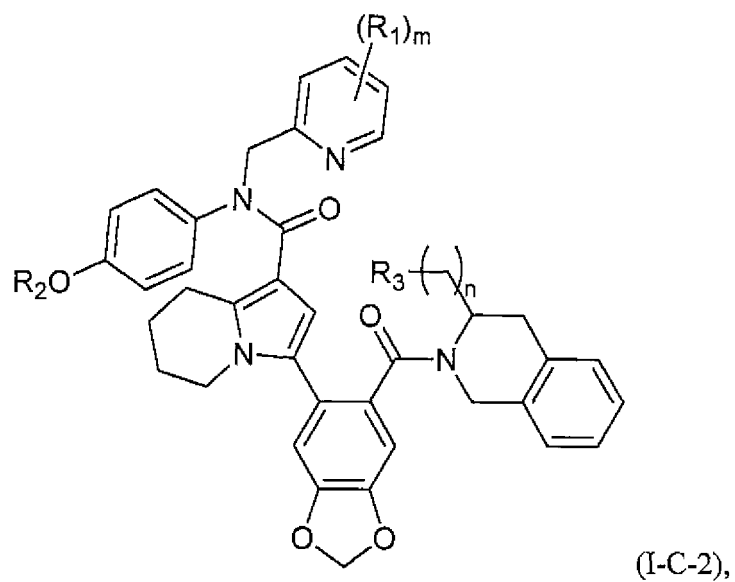
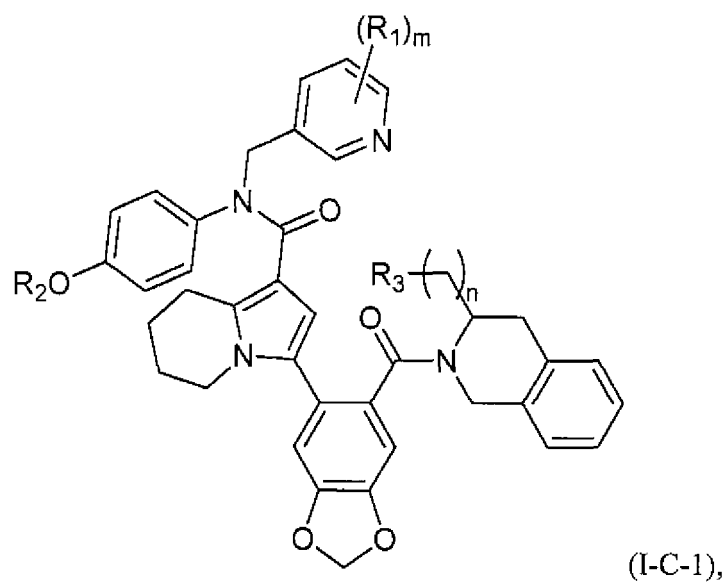
5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой формулу (I-B-1):



(I-B-1)

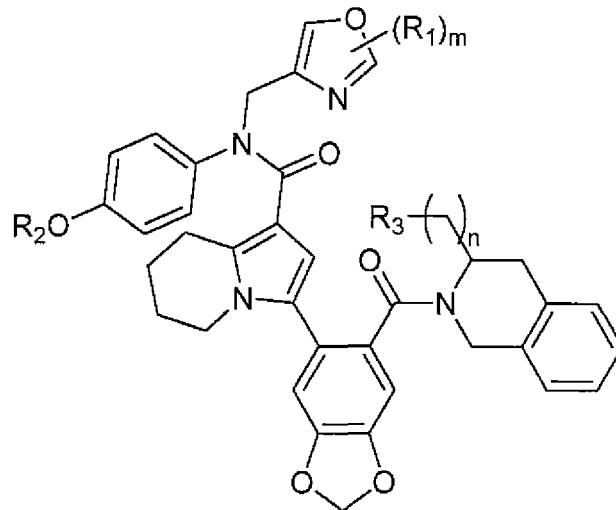
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер;
 где r представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой формулу (I-C-1), (I-C-2) или (I-C-3):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер.

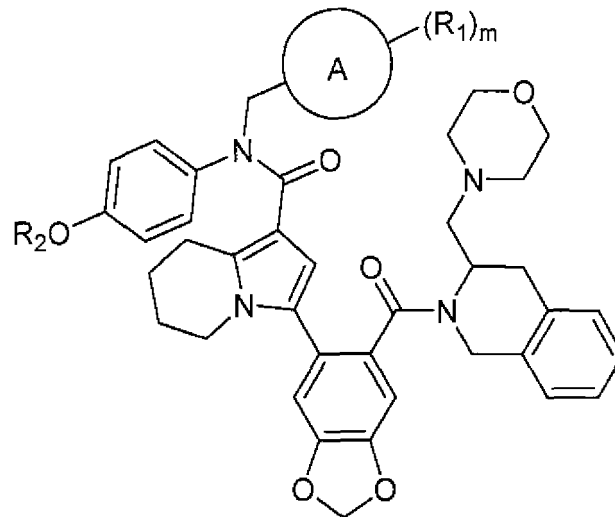
7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой формулу (I-D):



(I-D)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер.

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что формула (I) представляет собой формулу (I-E):



(I-E)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер.

9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой фенил.

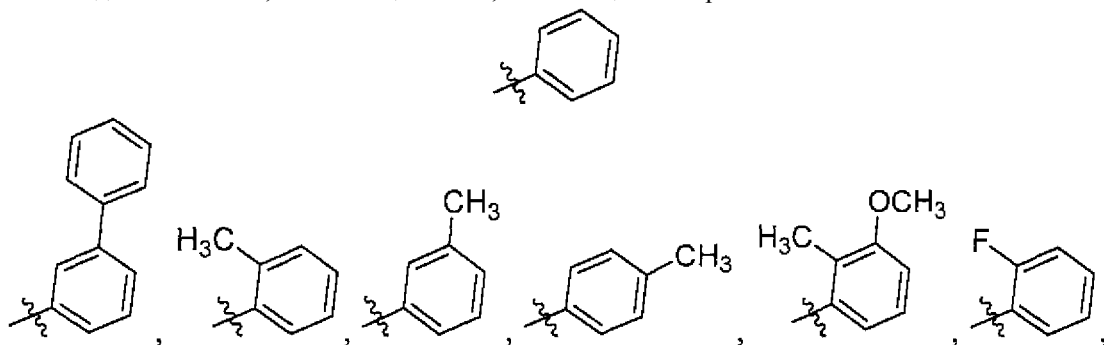
10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой пиридинил.

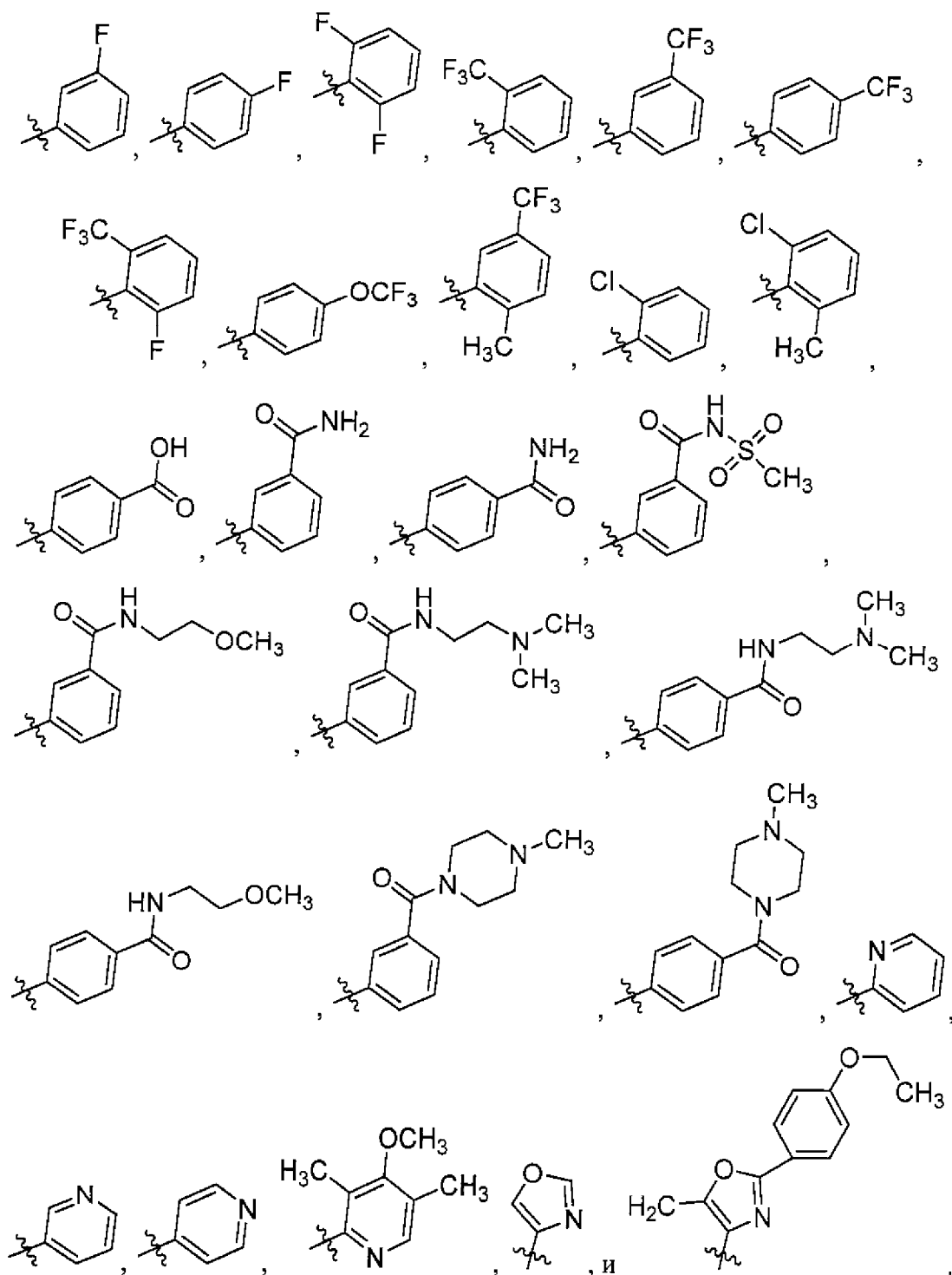
11. Соединение по п.1, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил.

12. Соединение по п.1, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N.

13. Соединение по п.1, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O.

14. Соединение по п.1, отличающееся тем, что кольцо А выбрано из





15. Соединение, выбранное из:

Соединение №	Название соединения
1	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(4-((2-метоксиэтил)карбамоил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
2	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-((2-метоксиэтил)карбамоил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
3	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метокси-2-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
4	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
5	(S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
6	(S)-N-(3-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)бензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
7	(S)-N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
8	(S)-N-(4-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)бензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
9	(S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(пиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

10	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
11	(S)-N-(2-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
12	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
13	(S)-N-(4-карбамоилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
14	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
15	(S)-N-бензил-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
16	(S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(3-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
17	(S)-N-(4-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
18	(S)-N-([1,1'-бифенил]-3-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
19	(S)-N-(2,6-дифторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

20	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(4-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
21	(S)-N-(3-фторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
22	(S)-N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2)-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
23	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
24	(S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
25	(S)-4-((N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамидо)метил)бензойная кислота;
26	(S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(4-(трифторметокси)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
27	(S)-N-((2-(4-этоксифенил)-5-(13-метил)оксазол-4-ил)метил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
28	(S)-3-((N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамидо)метил)бензойная кислота;
29	трет-бутил-(S)-3-((N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамидо)метил)бензоат;

30	(S)-N-(2,6-диметилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид;
31	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метоксибензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид;
32	(S)-N-(2-фтор-6-метилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид;
33	(S)-N-(2-хлорбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид;
34	(S)-N-(2-хлор-6-метилбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид;
35	(S)-N-(6-хлор-2,3-дифторбензил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид;
36	(S)-N-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид;
37	(S)-N-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид;
38	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метил-5-(трифторметил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2)-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид;
39	(S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(пиридин-3-илметил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолizin-1-карбоксамид;

40	(S)-N-((2-(4-этоксифенил)-5-метилоксазол-4-ил)метил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
41	(S)-4-(N-(3-карбамоилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамидо)фенилацетат;
42	(S)-N-(3-карбамоилбензил)-N-(4-этоксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
43	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-((метилсульфонил)карбамоил)бензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
44	4-[(4-Гидрокси-N-[3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензойная кислота
45	3-[(4-Гидрокси-N-[3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензойная кислота
46	трет-Бутил 3-[(4-гидрокси-N-[3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонил]анилино)метил]бензоат
47	N-[(2-цианофенил)метил]-N-(4-гидроксифенил)-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид
48	N-(4-гидроксифенил)-N-[(4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид
49	N-(4-гидроксифенил)-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-N-[(3-нитрофенил)метил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид
50	N-(4-гидроксифенил)-N-[(2-метил-3-нитрофенил)метил]-3-[6-[(3S)-3-(морфолинометил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-1,3-бензодиоксол-5-ил]-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват, пролекарство или таутомер.
16. Соединение по п.15, отличающееся тем, что соединение выбрано из:

Соединение №	Название соединения
3	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(3-метокси-2-метилбензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
5	(S)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
18	(S)-N-([1,1'-бифенил]-3-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;
31	(S)-N-(4-гидроксифенил)-N-(2-метоксибензил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид; и
36	(S)-N-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-N-(4-гидроксифенил)-3-(6-(3-(морфолинометил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин)-2-карбонил)бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или таутомер.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, стереоизомер или таутомер по любому из пп.1-16, и фармацевтически приемлемый носитель.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, дополнительно содержащая дополнительный фармацевтически активный агент.

19. Способ ингибирования белка BCL-2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении рака, соединения по любому из пп.1-16 или композиции по любому из пп.17, 18.

20. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием белка BCL-2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении рака, соединения по любому из пп.1-16 или композиции по пп.17, 18.

21. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении рака, соединения по любому из пп.1-16 или композиции по пп.17, 18.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что рак выбран из рака мочевого пузыря, рака костей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака толстой кишки, колоректального рака, рака пищевода, фибросаркомы, рака желудка, рака желудочно-кишечного тракта, рака головы, позвоночника и рак шеи, саркома Капоши, рак почки, лейкемия, рак печени, лимфома, меланома, множественная миелома, рак поджелудочной железы, рак полового члена, герминогенный рак яичка, карцинома тимомы, карцинома тимуса, рак легкого, рак яичников, рак предстательной железы, маргинальная зона лимфома (MZL), фолликулярная лимфома (FL), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) и хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL).

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что рак выбран из лимфомы маргинальной зоны (MZL), фолликулярной лимфомы (FL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) и хронического лимфолейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL).

24. Способ по любому из пп.19-23, отличающийся тем, что субъект является млекопитающим.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что субъектом является человек.

26. Способ по любому из пп.19 или 20, отличающийся тем, что белок BCL-2 представляет собой изоформу 1.

27. Способ по любому из пп.19 или 20, отличающийся тем, что белок BCL-2 представляет собой изоформу 2.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2