

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201491018 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2014.09.30(22) Дата подачи заявки  
2012.11.27

(51) Int. Cl. C07D 217/22 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01)  
A61K 31/4725 (2006.01)  
A61P 9/12 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 491/113 (2006.01)  
C07D 491/107 (2006.01)

## (54) НОВЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1-ОНА

(31) PCT/CN2011/083229

(32) 2011.11.30

(33) CN

(86) PCT/EP2012/073653

(87) WO 2013/079452 2013.06.06

(71) Заявитель:

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CN)

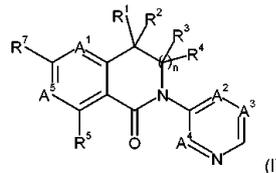
(72) Изобретатель:

Эби Иоганнес, Амрайн Курт (CN),  
Чэнь Вэньмин (CN), Хорнспергер  
Бенуа (FR), Кун Бернд (CN), Лю  
Юнфу (CN), Мерки Ханс П., Майвег  
Александр Ф., Мор Петер (CN), Тань  
Сюэфэй, Ван Чжаньго, Чжоу Минвэй  
(CN)

(74) Представитель:

Хмара М.В., Рыбаков В.М., Липатова  
И.И., Новоселова С.В., Дощечкина  
В.В. (RU)

(57) В изобретении предложены новые соединения, имеющие общую формулу (I)



в которых R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> и n являются такими, как определено в данном изобретении, композиции, содержащие эти соединения, и способы применения этих соединений в качестве ингибиторов альдостеронсинтазы (CYP11B2 или CYP11B1) для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

A1

201491018

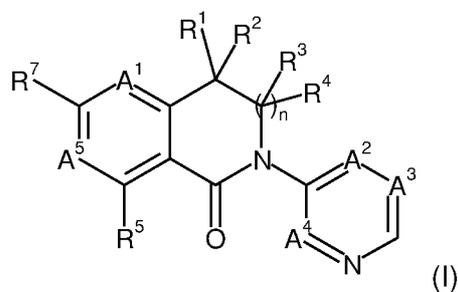
201491018

A1

## НОВЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1-ОНА

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, полезным для терапии или профилактики у млекопитающего и, в частности, к ингибиторам альдостеронсинтазы (CYP11B2 или CYP11B1) для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

В настоящем изобретении предложены новые соединения формулы (I)



в которых

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, галогеналкила, галогенциклоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, галогенциклоалкилалкила, замещенного гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкилалкила, замещенного арилалкила и замещенного гетероарилалкила, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный арилалкил и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ ;

либо  $R^2$  и  $R^4$  вместе образуют двойную связь, где в случае, когда  $R^2$  и  $R^4$  вместе образуют двойную связь,  $R^5$  представляет собой H;

либо  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$ ;

либо  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где

замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{29}$ ,  $R^{30}$  и  $R^{31}$ ;

либо  $R^1$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где  
 5 замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{44}$ ,  $R^{45}$  и  $R^{46}$ ;

$A^1$  представляет собой  $CR^8$  или N;

$A^2$  представляет собой  $CR^9$  или N;

$A^3$  представляет собой  $CR^{10}$  или N;

10  $A^4$  представляет собой  $CR^{11}$  или N;

$A^5$  представляет собой  $CR^6$  или N;

один из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  выбран из атома галогена, циано, алкокси, гидроксиалкокси, галогеналкила, галогеналкокси и гидрокси, а другие, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, циано, алкокси, гидроксиалкокси,  
 15 галогеналкокси и гидрокси;

$R^9$  представляет собой H, атом галогена, гидрокси, циано, алкил, гидроксиалкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкоксициклоалкилалкил, галогенциклоалкилалкил, циклоалкилалкокси, циклоалкилалкоксиалкил, циклоалкоксокси, циклоалкоксоксиалкил, галогенциклоалкоксокси, галогенциклоалкоксоксиалкил, алкилциклоалкоксокси, алкилциклоалкоксоксиалкил, алкокси, алкоксиалкил, алкоксициклоалкилалкил, диалкоксиалкил, галогеналкокси, галогеналкоксоксиалкил, алкоксиалкокси, алкоксиалкоксоксиалкил, галогеналкоксоксиалкокси, галогеналкоксоксиалкоксоксиалкил, замещенный арилалкил, замещенный арилгидроксиалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил или замещенный гетероарилалкил, где замещенный арилалкил, замещенный арилгидроксиалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  и  $R^{34}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$ ;

30 либо  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил, где замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил и замещенный гетероарил замещены  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  и  $R^{37}$ ;

$R^{11}$  представляет собой H;

$R^{15}$ ,  $R^{17}$  и  $R^{19}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила, галогеналкила и галогенциклоалкила;

5  $R^{16}$ ,  $R^{18}$  и  $R^{20}$  выбраны, каждый независимо, из H, гидроксигруппы, атома галогена и алкила;

либо  $R^{15}$  и  $R^{16}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

либо  $R^{17}$  и  $R^{18}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

10 либо  $R^{19}$  и  $R^{20}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

либо  $R^{15}$  и  $R^{17}$  вместе образуют  $-(CH_2)_v-$ ;

либо  $R^{15}$  и  $R^{19}$  вместе образуют  $-(CH_2)_w-$ ;

либо  $R^{17}$  и  $R^{19}$  вместе образуют  $-(CH_2)_x-$ ;

15  $R^{21}$  представляет собой H, атом галогена, циано,  $-OR^{25}$ ,  $-SR^{25}$ ,  $-S(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{26}SO_2R^{25}$ ,  $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$ ,  $-NR^{26}C(O)R^{25}$ ,  $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$ ,  $-C(O)R^{28}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ , циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил или замещенный арил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил и замещенный арил замещены  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$ ;

20  $R^{25}$  представляет собой H, алкил, гидроксигруппа, карбоксиалкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкоксициклоалкилалкил, галогенциклоалкилалкил, циклоалкилалкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, галогенциклоалкоксиалкил, алкилциклоалкоксиалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкоксиалкоксиалкил, галогеналкоксиалкоксиалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил или замещенный арилалкил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил и замещенный арилалкил замещены  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  и  $R^{43}$ ;

$R^{26}$  и  $R^{27}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила, галогеналкила или галогенциклоалкила;

либо  $R^{15}$  и  $R^{26}$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  и  $R^{49}$ ;

5        либо  $R^{17}$  и  $R^{26}$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  и  $R^{49}$ ;

10       либо  $R^{19}$  и  $R^{26}$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  и  $R^{49}$ ;

$R^{28}$  представляет собой H, гидроксильную группу, алкил, гидроксильную группу, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкоксидциклоалкилалкил, галогенциклоалкилалкил, циклоалкилалкокси, циклоалкилалкоксиалкил, циклоалкокси, циклоалкоксиалкил, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкоксиалкил, алкилциклоалкокси, алкилциклоалкоксиалкил, алкокси, алкоксиалкил, галогеналкокси, галогеналкоксиалкил, алкоксидалкокси, алкоксидалкоксиалкил, галогеналкоксиалкокси, галогеналкоксиалкоксиалкил замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил или замещенный арилалкил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил и замещенный арилалкил замещены  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$ ;

25        $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$  выбраны, каждый независимо, из H, атома галогена, гидроксильной группы, амина, нитро, циано, оксо, алкила, алкилкарбонила, алкилсульфонила, гидроксильной группы, галогеналкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, алкилциклоалкила, галогенциклоалкила, алкилциклоалкилалкила, алкилкарбониламино, алкилсульфонила, алкилсульфониламино, алкоксидциклоалкилалкила, галогенциклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, циклоалкилалкоксиалкила, циклоалкокси, циклоалкоксиалкила, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкоксиалкила,

30

алкилциклоалкокси, алкилциклоалкоксиалкила, алкокси, алкоксикарбонила, алкоксиалкила, галогеналкокси, галогеналкоксиалкила, алкоксиалкокси, алкоксиалкоксиалкила, галогеналкоксиалкокси, галогеналкоксиалкоксиалкила, хлорпиридинилкарбонила и гетероциклоалкила;

- 5           n равно нулю или 1;  
          m равно нулю или 1;  
          p, q и r независимо выбраны из нуля и 1;  
          v и x независимо выбраны из 1, 2, 3 или 4;  
          w равно нулю, 1, 2 или 3;
- 10          при условии, что не более чем два из  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N;  
          и их фармацевтически приемлемые соли.

В данном изобретении авторами изобретения раскрыты ингибиторы альдостеронсинтазы, обладающие потенциалом защиты от повреждения  
15 органа/ткани, вызванного абсолютным или относительным избытком альдостерона. Гипертензия поражает приблизительно 20% взрослого населения в развитых странах. У людей в возрасте 60 лет и старше этот процент возрастает до значения выше 60%. Субъекты, страдающие гипертензией, проявляют повышенный риск других физиологических осложнений, включающих удар,  
20 инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность, заболевание периферических сосудов и нарушение функции почек. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система является биохимическим путем, связываемым с гипертензией, объемным и солевым балансом, и более недавно с непосредственным вкладом в конечное повреждение органа на поздних стадиях  
25 сердечной недостаточности или заболевания почек. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и Блокаторы рецептора ангиотензина (БРА) успешно применяют для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов. Данные лекарственные средства не обеспечивают максимальную защиту. У относительно большого числа пациентов  
30 ингибиторы АПФ и БРА приводят к так называемому альдостероновому прорыву, то есть к явлению, при котором уровни альдостерона после первого исходного снижения возвращаются к патологическим уровням. Продемонстрировано, что вредные последствия неадекватно повышенных уровней альдостерона (по отношению к уровням поглощения солей) можно свести к минимуму путем

блокады альдостерона антагонистами рецептора минералокортикоидов (МР). Ожидают, что прямое ингибирование синтеза альдостерона обеспечит даже лучшую защиту, поскольку оно также снизит негеномные действия альдостерона.

5 Действия альдостерона на транспорт Na/K приводит к повышенной реабсорбции натрия и воды и секреции калия в почках. В целом это приводит в результате к повышенному объему крови и, следовательно, к повышенному кровяному давлению. Помимо его роли в регуляции почечной реабсорбции натрия, альдостерон может оказывать вредные действия на почки, сердце и

10 сосудистую систему, особенно в контексте “высокого содержания натрия”. Показано, что в таких условиях альдостерон приводит к повышенному окислительному стрессу, который, в конечном счете, может вносить вклад в повреждение органа. Инфузия альдостерона крысам с аномальными почками (либо в результате обработки высоким содержанием соли, либо путем

15 односторонней нефрэктомии) индуцирует широкий ряд повреждений почки, включающих расширение клубочков, повреждение подоцитов, интерстициальное воспаление, пролиферацию мезангиальных клеток и фиброз, отражаемый протеинурией. Более конкретно было показано, что альдостерон повышает экспрессию молекулы адгезии ICAM-1 в почках. ICAM-1 критично вовлечена в

20 воспаление клубочков. Также было показано, что альдостерон повышает экспрессию воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) ИЛ-1b и ИЛ-6, MCP-1 и остеопонтин. На клеточном уровне было продемонстрировано, что в фибробластах кровеносных сосудов альдостерон повышает экспрессию мРНК коллагена типа I, медиатора фиброза. Альдостерон также стимулирует

25 накопление коллагена типа IV в мезангиальных клетках крыс и индуцирует экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1; от англ. plasminogen activator inhibitor) в гладкомышечных клетках. В итоге, выявлено, что альдостерон является ключевым гормоном, вовлеченным в повреждение почек. Альдостерон играет в равной степени важную роль при посредничестве риска сердечно-

30 сосудистых заболеваний.

Существует обилие доклинических данных, что антагонисты МР (спиронолактон и эплеренон) улучшают кровяное давление, функцию сердца и почек в различных доклинических моделях.

Более недавно в доклинических исследованиях освещен важный вклад CYP11B2 в сердечно-сосудистую и почечную заболеваемость и смертность. Ингибитор CYP11B2 FAD286 и антагонист MR спиронолактон оценивали в модели хронического заболевания почек на крысах (воздействие высокого количества ангиотензина II; высокого содержания соли и односторонней нефрэктомии). Обработка ангиотензином II и высоким содержанием соли вызвала альбуминурию, азотемию, реноваскулярную гипертрофию, повреждение клубочков, повышенную экспрессию мРНК PAI-1 и остеопонтина, а также тубулоинтерстициальный фиброз. Оба лекарственных средства предотвращали эти почечные эффекты и ослабляли сердечную и аортальную медиальную гипертрофию. После 4 недель обработки FAD286 альдостерон в плазме снижался, тогда как спиронолактон повышал альдостерон на 4 и 8 неделях обработки. Также только спиронолактон, но не FAD286 повышал экспрессию мРНК ангиотензина II и стимулируемую солями экспрессию мРНК PAI-1 в аорте и в сердце. В других исследованиях ингибитор CYP11B2 FAD286 улучшал кровяное давление и сердечно-сосудистую функцию и структуру у крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью. В тех же исследованиях было показано, что FAD286 улучшает функцию и морфологию почек.

20

Введение перорально активного ингибитора CYP11B2, LCI699, пациентам с первичным гиперальдостеронизмом привело к выводу, что он эффективно ингибирует CYP11B2 у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, приводя в результате к значимо более низким уровням циркулирующего альдостерона, и что он корректирует гипокалиемию и средне снижает кровяное давление. Действия на глюкокортикоидную ось согласовывались со слабой селективностью соединения и латентным ингибированием синтеза кортизола. Взятые вместе, эти данные подтверждают концепцию, что ингибитор CYP11B2 может снижать неадекватно высокие уровни альдостерона. Важно, чтобы достижение хорошей селективности против CYP11B1 было свободно от нежелательных побочных действий на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГН) и дифференцировало различные ингибиторы CYP11B2.

30

Объектами настоящего изобретения являются соединения формулы (I) и их упомянутые выше соли и сложные эфиры, а также их применение в качестве терапевтически активных веществ, способ получения этих соединений, промежуточные соединения, фармацевтические композиции, лекарственные средства, содержащие эти соединения, их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, применение этих соединений, солей или сложных эфиров для лечения или профилактики заболеваний, в частности, при лечении или профилактике хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, и применение этих соединений, солей или сложных эфиров для получения лекарственных средств для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

15 Термин “алкокси” обозначает группу формулы  $-O-R'$ , где  $R'$  представляет собой алкильную группу. Примеры алкоксигруппы включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси. Конкретная алкоксигруппа включает метокси.

20 Термин “алкоксиалкокси” обозначает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен другой алкоксигруппой. Примеры алкоксиалкоксигруппы включают метоксиметокси, этоксиметокси, метоксиэтокси, этоксиэтокси, метоксипропокси и этоксипропокси. Конкретные группы алкоксиалкокси включают метоксиметокси и метоксиэтокси.

25 Термин “алкоксиалкоксиалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен группой алкоксиалкокси. Примеры группы алкоксиалкоксиалкил включают метоксиметоксиметил, этоксиметоксиметил, метоксиэтоксиметил, этоксиэтоксиметил, метоксипропоксиметил, этоксипропоксиметил, метоксиметоксиэтил, этоксиметоксиэтил, метоксиэтоксиэтил, этоксиэтоксиэтил, метоксипропоксиэтил и этоксипропоксиэтил.

Термин “алкоксиалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен алкоксигруппой. Иллюстративные алкоксиалкильные группы включают метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, метоксипропил, этоксипропил и  
5 изопропоксиметил. Конкретные алкоксиалкильные группы включают метоксиметил, метоксиэтил и изопропоксиметил.

Термин “алкоксикарбонил” обозначает группу формулы  $-C(O)-R'$ , где  $R'$  представляет собой алкоксигруппу. Примеры алкоксикарбонильных групп  
10 включают группы формулы  $-C(O)-R'$ , где  $R'$  представляет собой метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси и трет-бутокси. Конкретная алкоксикарбонильная группа представляет собой группу формулы  $-C(O)-R'$ , где  $R'$  представляет собой метокси.

15 Термин “алкоксициклоалкилалкил” обозначает циклоалкилалкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкильной группы замещен алкоксигруппой. Примером алкоксициклоалкилалкильной группы является циклопропилметоксиметил.

20 Термин “алкил” обозначает одновалентную нормальную или разветвленную насыщенную углеводородную группу из атомов углерода в количестве от 1 до 12. В конкретных воплощениях алкил имеет от 1 до 7 атомов углерода, и в более конкретных воплощениях от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил,  
25 фтор-бутил, и конкретные алкильные группы включают метил, этил, пропил и изопропил. Более конкретными алкильными группами являются метил, изопропил и этил.

Термин “алкилкарбонил” обозначает группу формулы  $-C(O)-R'$ , где  $R'$   
30 представляет собой алкильную группу. Примеры алкилкарбонильных групп включают группы формулы  $-C(O)-R'$ , где  $R'$  представляет собой метил или этил.

Термин “алкилкарбониламино” обозначает аминогруппу, где один из атомов водорода группы  $-NH_2$  замещен алкилкарбонильной группы. Примеры

алкилкарбониламиногрупп включают группы, где R' представляет собой метил или этил. Конкретные алкилкарбониламиногруппы включают группы, где R' представляет собой этил.

5 Термин "алкилкарбониламиноалкил" обозначает аминоалкильную группу, где один из атомов водорода группы  $-NH_2$  замещен алкилкарбонильной группой. Примеры алкилкарбониламиноалкильных групп включают группы, где R' представляет собой метил или этил.

10 Термин "алкилциклоалкокси" обозначает циклоалкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкоксигруппы замещен алкильной группой. Примеры алкилциклоалкила включают метилциклопропокси, диметилциклопропокси, метилциклобутокси, диметилциклобутокси, метилциклопентокси, диметилциклопентокси, метилциклогексилокси и диметилциклогексилокси.

15 Термин "алкилциклоалкоксиалкил" обозначает циклоалкоксиалкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкоксиалкильной группы замещен алкильной группой. Примеры алкилциклоалкила включают метилциклопропоксиметил, диметилциклопропоксиметил, метилциклобутоксиметил, диметилциклобутоксиметил, метилциклопентоксиметил, диметилциклопентоксиметил, метилциклогексилоксиметил и диметилциклогексилоксиметил.

25 Термин "алкилциклоалкил" обозначает циклоалкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкильной группы замещен алкильной группой. Примеры алкилциклоалкила включают метилциклопропил, диметилциклопропил, метилциклобутил, диметилциклобутил, метилциклопентил, диметилциклопентил, метилциклогексил и диметилциклогексил. Конкретные алкилциклоалкильные группы включают метилциклопропил и диметилциклопропил.

30 Термин "алкилциклоалкилалкил" обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен алкилциклоалкильной группой. Примеры алкилциклоалкилалкила включают

метилциклопропилметил, диметилциклопропилметил, метилциклопропилэтил, диметилциклопропилэтил, метилциклобутилметил, диметилциклобутилметил, метилциклобутилэтил, диметилциклобутилэтил, метилциклопентилметил, диметилциклопентилметил, метилциклопентилэтил, диметилциклопентилэтил, метилциклогексилметил, диметилциклогексилметил, метилциклогексилэтил, диметилциклогексилэтил, метилциклогептилметил, диметилциклогептилметил, метилциклогептилэтил, диметилциклогептилэтил, метилциклооктилметил, диметилциклооктилметил, метилциклооктилэтил и диметилциклооктилэтил.

10 Термин “алкилсульфонил” обозначает группу формулы  $-S(O)_2-R'$ , где  $R'$  представляет собой алкильную группу. Примеры алкилсульфонильных групп включают группы формулы  $-S(O)_2-R'$ , где  $R'$  представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил.

15 Термин “алкилсульфониламино” обозначает группу формулы  $-NH_2-S(O)_2-R'$ , где  $R'$  представляет собой алкильную группу. Примеры алкилсульфонильных групп включают группы формулы  $-NH_2-S(O)_2-R'$ , где  $R'$  представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил.

20 Термин “амино” обозначает группу  $-NH_2$ .

Термин “арил” обозначает одновалентную ароматическую карбоциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 6 до 10 кольцевых атомов углерода. Примеры арильной группы включают фенил и нафтил. Конкретная арильная группа представляет собой фенил.

Термин “арилалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен арильной группой. Конкретная арилалкильная группа представляет собой фенилалкил. Более конкретная арилалкильная группа представляет собой бензил.

Термин “арилгидроксиалкил” обозначает гидроксиалкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода гидроксиалкильной группы замещен арильной группой. Конкретная арилалкильная группа представляет собой фенилгидроксиметил.

Термин “бициклическая кольцевая система” обозначает два кольца, конденсированные друг с другом посредством общей простой или двойной связи (аннелированная бициклическая кольцевая система), посредством последовательности из трех или более общих атомов (мостиковая бициклическая кольцевая система) или посредством одного общего атома (спиро-бициклическая кольцевая система). Бициклические кольцевые системы могут быть насыщенными, частично ненасыщенными, ненасыщенными или ароматическими. Бициклические кольцевые системы могут содержать гетероатомы, выбранные из N, O и S.

Термин “карбонил” обозначает  $-C(O)-$ .

Термин “карбоксил” обозначает группу  $-C(O)OH$ .

Термин “карбоксиалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен карбоксигруппой. Примерами являются карбоксиметил, карбоксиэтил, карбоксипропил и 1-карбокси-2-метилпропил. Конкретный пример представляет собой 1-карбокси-2-метилпропил.

Термин “циано” обозначает группу  $-C\equiv N$ .

Термин “циклоалкокси” обозначает группу формулы  $-O-R'$ , где  $R'$  представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкоксигруппы включают циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси. Конкретная циклоалкоксигруппа представляет собой циклопропокси.

Термин “циклоалкоксиалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкоксигруппой. Примеры циклоалкоксиалкильной группы включают циклопропоксиметил, циклопропоксиэтил, циклобутоксиметил, циклобутоксииэтил, циклопентилоксиметил, циклопентилоксииэтил, циклогексилоксиметил,

циклогексилоксиэтил, циклогептилоксиметил, циклогептилоксиэтил, циклооктилоксиметил и циклооктилоксиэтил.

5 Термин “циклоалкил” обозначает одновалентную насыщенную моноциклическую или бициклическую углеводородную группу из кольцевых атомов углерода в количестве от 3 до 10. В конкретных воплощениях циклоалкил обозначает одновалентную насыщенную моноциклическую углеводородную группу из кольцевых атомов углерода в количестве от 3 до 8. Бициклический означает состоящий из двух насыщенных карбоциклов, имеющих два общих атома углерода. Конкретные циклоалкильные группы являются моноциклическими. Примерами моноциклического циклоалкила являются циклопропил, циклобутанил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Примерами бициклического циклоалкила являются бицикло[2.2.1]гептанил или бицикло[2.2.2]октанил. Конкретные моноциклические циклоалкильные группы представляют собой циклопропил, циклобутанил, циклопентил и циклогексил. Более конкретная моноциклическая циклоалкильная группа представляет собой циклопропил. В частности, циклоалкил, образованный  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, представляет собой циклогексил и циклопентил. Более конкретный циклоалкил, образованный  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, представляет собой циклогексил.

25 В частности, циклоалкил, образованный  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, представляет собой циклопропил.

Термин “циклоалкилалкокси” обозначает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкокси включают циклопропилметокси, циклобутилметокси, циклопентилметокси, циклогексилметокси, циклогептилметокси и циклооктилметокси.

Термин “циклоалкилалкоксиалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкилалкоксигруппой. Примеры циклоалкилалкоксиалкила включают

циклопропилметоксиметил, циклопропилметоксиэтил, циклобутилметоксиметил, циклобутилметоксиэтил, циклопентилметоксиэтил, циклопентилметоксиэтил, циклогексилметоксиметил, циклогексилметоксиэтил, циклогептилметоксиметил, циклогептилметоксиэтил, циклооктилметоксиметил и циклооктилметоксиэтил.

5

Термин “циклоалкилалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкила включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилпропил, 2-циклопропилбутил и циклопентилбутил. Конкретными примерами циклоалкилалкильных групп являются циклопропилметил, циклопропилбутил и 2-циклопропилбутил.

10

Термин “циклоалкилкарбонил” формулы  $-C(O)-R'$ , где  $R'$  представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилкарбонильных групп включают группы формулы  $-C(O)-R'$ , где  $R'$  представляет собой циклопропил.

15

Термин “циклоалкилкарбониламино” обозначает аминогруппу, где один из атомов водорода группы  $-NH_2$  замещен циклоалкилкарбонильной группой. Примеры алкилкарбониламиногрупп включают группы, где  $R'$  представляет собой циклопропил.

20

Термин “циклоалкилкарбониламиноалкил” обозначает аминоалкильную группу, где один из атомов водорода группы  $-NH_2$  замещен циклоалкилкарбонильной группой. Примеры алкилкарбониламиноалкильных групп включают группы, где  $R'$  представляет собой циклопропил.

25

Термин “диалкоксиалкил” обозначает алкильную группу, где два из атомов водорода алкильной группы замещены двумя алкоксигруппами. Иллюстративные диалкоксиалкильные группы включают диметоксиметил, диэтоксиметил, диметоксиэтил, диэтоксиэтил, диметоксипропил, диэтоксипропил и диизопропоксиметил. Конкретная диалкоксиалкильная группа представляет собой диметоксиметил.

30

Термин “галогеналкокси” обозначает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен одинаковыми или разными

атомами галогена. Термин “пергалогеналкокси” обозначает алкоксигруппу, где все атомы водорода алкоксигруппы замещены одинаковыми или разными атомами галогена. Примеры галогеналкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, трифторэтокси, трифторметилэтокси, трифтордиметилэтокси и пентафторэтокси. Конкретные галогеналкоксигруппы представляют собой трифторметокси и 2,2-дифторэтокси.

Термин “галогеналкоксиалкокси” обозначает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен галогеналкоксигруппой. Примеры галогеналкоксиалкила включают фторметоксиметокси, дифторметоксиметокси, трифторметоксиметокси, фторэтоксиметокси, дифторэтоксиметокси, трифторэтоксиметокси, фторметоксиэтокси, дифторметоксиэтокси, трифторметоксиэтокси, фторэтоксиэтокси, дифторэтоксиэтокси, трифторэтоксиэтокси, фторметоксипропокси, дифторметоксипропокси, трифторметоксипропокси, фторэтоксипропокси, дифторэтоксипропокси и трифторэтоксипропокси.

Термин “галогеналкоксиалкоксиалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен галогеналкоксиалкоксигруппой. Примеры галогеналкоксиалкила включают фторметоксиметоксиметил, дифторметоксиметоксиметил, трифторметоксиметоксиметил, фторэтоксиметоксиметил, дифторэтоксиметоксиметил, трифторэтоксиметоксиметил, фторметоксиэтоксиметил, дифторметоксиэтоксиметил, трифторметоксиэтоксиметил, фторэтоксиэтоксиметил, дифторэтоксиэтоксиметил, трифторэтоксиэтоксиметил, фторметоксипропоксиметил, дифторметоксипропоксиметил, трифторметоксипропоксиметил, фторэтоксипропоксиметил, дифторэтоксипропоксиметил и трифторэтоксипропоксиметил.

30

Термин “галогеналкоксиалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен галогеналкоксигруппой. Примеры галогеналкоксиалкила включают фторметоксиметил, дифторметоксиметил, трифторметоксиметил,

фторэтоксиметил, дифторэтоксиметил, трифторэтоксиметил, фторметоксиэтил, дифторметоксиэтил, трифторметоксиэтил, фторэтоксиэтил, дифторэтоксиэтил, трифторэтоксиэтил, фторметоксипропил, дифторметоксипропил, трифторметоксипропил, фторэтоксипропил, дифторэтоксипропил и  
 5 трифторэтоксипропил. Конкретный галогеналкоксиалкил представляет собой 2,2-дифторэтоксиэтил.

Термин “галогеналкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен одинаковыми или  
 10 разными атомами галогена. Термин “пергалогеналкил” обозначает алкильную группу, где все атомы водорода алкильной группы замещены одинаковыми или разными атомами галогена. Примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, трифторэтил, трифторметилэтил и пентафторэтил. Конкретные галогеналкильные группы представляют собой трифторметил.  
 15 Конкретные группы также представляют собой дифторметил.

Термин “галогенциклоалкокси” обозначает циклоалкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкоксигруппы замещен одинаковыми или разными атомами галогена, в частности, атомами фтора.  
 20 Примеры галогенциклоалкоксигрупп включают фторциклопропокси, дифторциклопропокси, фторциклобутокси и дифторциклобутокси.

Термин “галогенциклоалкоксиалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен  
 25 галогенциклоалкоксигруппой, в частности, атомами фтора. Примеры галогенциклоалкоксиалкильных групп включают фторциклопропоксиметил, дифторциклопропоксиметил, фторциклобутоксиметил и дифторциклобутоксиметил.

Термин “галогенциклоалкил” обозначает циклоалкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкильной группы замещен одинаковыми или разными атомами галогена, в частности, атомами фтора. Примеры галогенциклоалкильных групп включают фторциклопропил, дифторциклопропил, фторциклобутил и дифторциклобутил.

Термин “галогенциклоалкилалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен галогенциклоалкилом. Примеры галогенциклоалкилалкильных групп включают фторциклопропилметил, фторциклопропилэтил, дифторциклопропилметил, 5 дифторциклопропилэтил, фторциклобутилметил, фторциклобутилэтил, дифторциклобутилметил и дифторциклобутилэтил.

Термин “атом галогена” и “галоген” в данном описании используют взаимозаменяемо, и они обозначают атом фтора, хлора, брома или йода. 10 Конкретные атомы галогена представляют собой атомы хлора и фтора.

Термин “гетероарил” обозначает одновалентную ароматическую гетероциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему из 5-12 15 кольцевых атомов, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Примеры гетероарильной группы включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, азепинил, диазепинил, изоксазолил, бензофуранил, изотиазолил, 20 бензотиенил, индолил, изоиндолил, изобензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензооксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил и хиноксалинил. Конкретные гетероарильные группы включают пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, бензоимидазолил, 25 индазолил, индолил, пиридинил, изоксазолил и оксазолил.

В частности, гетероарильные группы, образованные  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, представляют собой пирролил и пиразолил. В частности, в случае  $R^{21}$  термин “гетероарил” обозначает следующие 30 группы: имидазолил, пиразолил, триазолил, бензоимидазолил, индазолил, индолил, пиридинил и изоксазолил, более конкретно пиразолильную группу.

В частности, в случае  $R^{25}$  термин “гетероарил” обозначает группы пиридинил, пиразолил и оксазолил. В частности, в случае  $R^{25}$  термин

“гетероарил” обозначает группы пиразолил и оксазолил. Более конкретный гетероарил в случае  $R^{25}$  представляет собой пиразолил и пиридилил. Более конкретным является пиразолил.

5 Термин “гетероарилалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен гетероарильной группой. Примерами являются пиразолилалкил и имидазолилалкил. Более конкретными примерами являются пиразолилметил и имидазолилметил.

10 В частности, в случае  $R^{25}$  термин “гетероарилалкил” обозначает группы пиразолилметил и имидазолилметил, в частности, пиразолилметильную группу.

Термин “гетероциклоалкил” обозначает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему из 3-9  
 15 кольцевых атомов, содержащую 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, где остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. В конкретных воплощениях гетероциклоалкил представляет собой одновалентную насыщенную моноциклическую кольцевую систему из 4-7  
 20 кольцевых атомов, содержащую 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, где остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Примерами моноциклического насыщенного гетероциклоалкила являются азиридилил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиразолидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолин-4-ил, азепанил, диазепанил, гомопиперазинил, оксазепанил и тиазинанил. Примерами бициклического насыщенного гетероциклоалкила являются 8-аза-бицикло[3.2.1]октил, хинуклидинил, 8-окса-3-аза-бицикло[3.2.1]октил, 9-аза-бицикло[3.3.1]нонил, 3-  
 30 окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нонил, 3-тиа-9-аза-бицикло[3.3.1]нонил и 2,6-диаза-спиро[3.3]гептанил. Примерами частично ненасыщенного гетероциклоалкила являются дигидрофурил, имидазолинил, дигидрооксазолил, тетрагидропиридинил или дигидропиранил. Более конкретными примерами гетероциклоалкильной группы являются пирролидинил, пиразолидинил,

имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолин-4-ил, азепанил, diaзепанил, гомопиперазинил, оксазепанил, тиазинанил и 2,6-диаза-спиро[3.3]гептанил.

5 Более конкретными примерами гетероциклоалкила являются пирролидинил, пиперидинил, тиоморфолинил, тиазинанил и 2,6-диаза-спиро[3.3]гептанил.

В частности, в случае  $R^{21}$  термин “гетероциклоалкил” обозначает следующие группы: пирролидинил, тиазинан-2-ил, изотиазолидин-2-ил, 10 пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксазолидинил, имидазолидинил, пиперазинил, 2-окса-6-аза-спиро[3.4]гептанил и 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октанил, более конкретно пиперазинильные и 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октанильные группы, более конкретно 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октанильная группа. Также более конкретна пиперазинильная группа.

15

В частности, в случае  $R^{25}$  термин “гетероциклоалкил” обозначает оксетанильную группу.

В частности, в случае  $R^{28}$  термин “гетероциклоалкил” обозначает группы 20 морфолинил, пирролидинил и пиперидинил.

В частности, гетероциклоалкил, образованный  $R^{15}$  и  $R^{26}$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, представляет собой азетанил, пирролидинил и пиперидинил.

25

Термин “гетероциклоалкилалкил” обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен гетероциклоалкильной группой. Примерами являются тетрагидрофуранилалкил, пирролидинилалкил и пиперазин-1-илалкил. Более конкретными являются 30 тетрагидрофуранилэтил, пирролидинилметил и пиперазин-1-илметил.

В частности, в случае  $R^9$  термин “гетероциклоалкилалкил” обозначает пиперазин-1-илалкильную группу, более конкретно пиперазин-1-илалкильную группу.

В частности, в случае R<sup>25</sup> термин "гетероциклоалкилалкил" обозначает тетрагидрофуранилалкильные и пирролидинилалкильные группы. Более конкретными являются тетрагидрофуранилэтильные и пирролидинилметильные группы.

Термин "гидрокси" обозначает группу -ОН.

Термин "гидроксиалкокси" обозначает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен гидроксигруппой. Примеры гидроксиалкила включают гидроксиэтокси, гидроксипропокси и гидроксиметилпропокси.

Термин "гидроксиалкил" обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен гидроксигруппой. Примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, гидроксиэтил, гидрокси-1-метил-этил, гидроксипропил, гидроксиметилпропил и дигидроксипропил. Конкретными примерами являются гидроксиметил и гидроксиэтил.

Термин "оксо" обозначает двухвалентный атом кислорода =О.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот, и которые не являются ни биологически, ни иначе нежелательными. Соли образуют с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, в частности, соляная кислота, и с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин и тому подобное. Кроме того, эти соли могут быть получены путем присоединения

неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, образованные из неорганического основания, включают, но не ограничены ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния и тому подобное. Соли, образованные из органических оснований, включают, но не ограничены ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полииминные смолы и тому подобное. Конкретные фармацевтически приемлемые соли соединений, имеющих формулу (I), представляют собой соли гидрохлориды, соли метансульфоновой кислоты и соли лимонной кислоты.

"Фармацевтически приемлемые сложные эфиры" означают, что соединения общей формулы (I) могут быть дериватизированы при функциональных группах с получением производных, которые способны к обратному преобразованию в исходные соединения *in vivo*. Примеры таких соединений включают физиологически приемлемые и метаболически лабильные сложноэфирные производные, такие как метоксиметилловые эфиры, метилтиометилловые эфиры и пивалоилоксиметилловые эфиры. Кроме того, любые физиологически приемлемые эквиваленты соединений общей формулы (I), подобные метаболически лабильным сложным эфирам, которые способны образовывать исходные соединения общей формулы (I) *in vivo*, находятся в пределах объема данного изобретения.

Термин "защитная группа" (PG; от англ. "protecting group") обозначает группу, которая селективно блокирует реакционный сайт в многофункциональном соединении, таким образом, что химическую реакцию можно проводить селективно при другом незащищенном реакционном сайте, в значении, традиционно связанном с данным термином в химии синтеза. Защитные группы могут быть удалены в определенный момент. Иллюстративные защитные группы представляют собой amino-защитные группы, карбокси-защитные группы или гидрокси-защитные группы. Конкретные защитные группы представляют собой трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), флуоренилметоксикарбонил (Fmoc) и бензил (Bn). Дополнительные конкретные

защитные группы представляют собой трет-бутоксикарбонил (Boc) и флуоренилметоксикарбонил (Fmoc). Более конкретная защитная группа представляет собой трет-бутоксикарбонил (Boc).

Сокращение мкМ означает микромоль и эквивалентно символу  $\mu\text{M}$ .

5

Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неприродные доли атомных изотопов при одном или более из атомов, составляющих такие соединения. Например, настоящее изобретение также включает изотопно-меченые варианты по настоящему изобретению, идентичные раскрытым в данном описании за исключением того факта, что один или более атомов замещен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от преобладающей атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемого в природе для этого атома. Все изотопы любого конкретного указанного атома или элемента рассмотрены в пределах объема соединений по изобретению и их применений. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$  ("D"),  $^3\text{H}$  ("T"),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ . Некоторые изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению (например, соединения, меченые  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ ), полезны в анализах тканевого распределения соединения и/или субстрата. Изотопы, представляющие собой тритий ( $^3\text{H}$ ) и углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), полезны в связи с легкостью их получения и обнаружения. Дополнительное замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (то есть  $^2\text{H}$ ), может дать определенные терапевтические преимущества в результате их большей метаболической стабильности (например, увеличенного периода полувыведения *in vivo* или сниженных потребностей в дозировке) и, следовательно, при некоторых обстоятельствах могут быть предпочтительными. Изотопы, испускающие позитроны, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ , полезны для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) по изучению занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены, следуя методам, аналогичным методам, раскрытым на Схемах и/или в Примерах, приведенных в данном изобретении ниже, путем замены реагента, не меченого изотопом, изотопно-меченым реагентом. В частности, соединения формулы (I), в которых один или

10

15

20

25

30

более атомов Н замещены атомом  $^2\text{H}$ , также представляют собой воплощение данного изобретения.

5 Соединения формулы (I) могут содержать несколько асимметрических центров и могут находиться в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистых диастереоизомеров, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

10 Согласно правилу Кана – Ингольда – Прелонга асимметрический атом углерода может иметь "R" или "S" конфигурацию.

15 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, в частности, соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, и их фармацевтически приемлемые соли, более конкретно соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании.

20 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где:

25  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, галогеналкила, галогенциклоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, галогенциклоалкилалкила, замещенного гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкилалкила, замещенного арилалкила и замещенного гетероарилалкила, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный арилалкил и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ ;

30 либо  $R^2$  и  $R^4$  вместе образуют двойную связь, где в случае, когда  $R^2$  и  $R^4$  вместе образуют двойную связь,  $R^5$  представляет собой H;

либо  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$ ;

либо  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{29}$ ,  $R^{30}$  и  $R^{31}$ ;

5        либо  $R^1$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{44}$ ,  $R^{45}$  и  $R^{46}$ ;

$A^1$  представляет собой  $CR^8$  или N;

10         $A^2$  представляет собой  $CR^9$  или N;

$A^3$  представляет собой  $CR^{10}$  или N;

$A^4$  представляет собой  $CR^{11}$  или N;

$A^5$  представляет собой  $CR^6$  или N;

15        один из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  выбран из атома галогена, циано, алкокси, гидроксипалкокси, галогеналкила, галогеналкокси и гидрокси, а другие, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, циано, алкокси, гидроксипалкокси, галогеналкокси и гидрокси;

$R^9$  представляет собой H, атом галогена, гидрокси, циано, алкил, гидроксипалкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкоксипциклоалкилалкил, галогенциклоалкилалкил, циклоалкилалкокси, циклоалкилалкоксиалкил, циклоалкокси, циклоалкоксиалкил, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкоксиалкил, алкилциклоалкокси, алкилциклоалкоксиалкил, алкокси, алкоксиалкил, алкоксипциклоалкилалкил, диалкоксиалкил, галогеналкокси, галогеналкоксиалкил, алкоксиалкокси, алкоксиалкоксиалкил, галогеналкоксиалкокси, галогеналкоксиалкоксиалкил, замещенный арилалкил, замещенный арилгидроксипалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил или замещенный гетероарилалкил, где замещенный арилалкил, замещенный арилгидроксипалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  и  $R^{34}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$ ;

либо  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил, где замещенный циклоалкил, замещенный

гетероциклоалкил, замещенный арил и замещенный гетероарил замещены  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  и  $R^{37}$ ;

$R^{11}$  представляет собой H;

5  $R^{15}$ ,  $R^{17}$  и  $R^{19}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила, галогеналкила и галогенциклоалкила;

$R^{16}$ ,  $R^{18}$  и  $R^{20}$  выбраны, каждый независимо, из H, гидрокси, атома галогена и алкила;

либо  $R^{15}$  и  $R^{16}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

10 либо  $R^{17}$  и  $R^{18}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

либо  $R^{19}$  и  $R^{20}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

либо  $R^{15}$  и  $R^{17}$  вместе образуют  $-(CH_2)_v-$ ;

15 либо  $R^{15}$  и  $R^{19}$  вместе образуют  $-(CH_2)_w-$ ;

либо  $R^{17}$  и  $R^{19}$  вместе образуют  $-(CH_2)_x-$ ;

20  $R^{21}$  представляет собой H, атом галогена, циано,  $-OR^{25}$ ,  $-SR^{25}$ ,  $-S(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{26}SO_2R^{25}$ ,  $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$ ,  $-NR^{26}C(O)R^{25}$ ,  $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$ ,  $-C(O)R^{28}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ , циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил или замещенный арил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил и замещенный арил замещены  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$ ;

25  $R^{25}$  представляет собой H, алкил, гидроксиалкил, карбоксиалкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкоксициклоалкилалкил, галогенциклоалкилалкил, циклоалкилалкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, галогенциклоалкоксиалкил, алкилциклоалкоксиалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкоксиалкоксиалкил, галогеналкоксиалкоксиалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил или замещенный арилалкил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил и замещенный арилалкил замещены  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  и  $R^{43}$ ;

30

$R^{26}$  и  $R^{27}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила, галогеналкила или галогенциклоалкила;

либо  $R^{15}$  и  $R^{26}$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  и  $R^{49}$ ;

либо  $R^{17}$  и  $R^{26}$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  и  $R^{49}$ ;

либо  $R^{19}$  и  $R^{26}$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  и  $R^{49}$ ;

$R^{28}$  представляет собой H, гидрокси, алкил, гидроксиалкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкоксициклоалкилалкил, галогенциклоалкилалкил, циклоалкилалкокси, циклоалкилалкоксиалкил, циклоалкокси, циклоалкоксиалкил, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкоксиалкил, алкилциклоалкокси, алкилциклоалкоксиалкил, алкокси, алкоксиалкил, галогеналкокси, галогеналкоксиалкил, алкоксиалкокси, алкоксиалкоксиалкил, галогеналкоксиалкокси, галогеналкоксиалкоксиалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил или замещенный арилалкил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил и замещенный арилалкил замещены  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$ ;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$  выбраны, каждый независимо, из H, атома галогена, гидрокси, амино, нитро, циано, оксо, алкила, гидроксиалкила, галогеналкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, алкилциклоалкила, галогенциклоалкила, алкилциклоалкилалкила, алкилкарбониламино, алкилсульфонила, алкилсульфониламино, алкоксициклоалкилалкила, галогенциклоалкилалкила, циклоалкилалкокси,

циклоалкилалкоксиалкила, циклоалкокси, циклоалкоксиалкила,  
 галогенциклоалкокси, галогенциклоалкоксиалкила, алкилциклоалкокси,  
 алкилциклоалкоксиалкила, алкокси, алкоксикарбонила, алкоксиалкила,  
 галогеналкокси, галогеналкоксиалкила, алкоксиалкокси, алкоксиалкоксиалкила,  
 5 галогеналкоксиалкокси, галогеналкоксиалкоксиалкила и гетероциклоалкила;  
 n равно нулю или 1;  
 m равно нулю или 1;  
 p, q и r независимо выбраны из нуля и 1;  
 v и x независимо выбраны из 1, 2, 3 или 4;  
 10 w равно нулю, 1, 2 или 3;  
 при условии, что не более чем два из  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N;  
 и их фармацевтически приемлемые соли.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой  
 15 соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила,  
 циклоалкилалкила, галогеналкила, галогенциклоалкила, гидроксиалкила,  
 алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, галогенциклоалкилалкила, замещенного  
 гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкилалкила, замещенного  
 20 арилалкила и замещенного гетероарилалкила, где замещенный  
 гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный арилалкил  
 и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ .

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой  
 25 соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  
 $R^2$  и  $R^4$  вместе образуют двойную связь, где в случае, когда  $R^2$  и  $R^4$  вместе  
 образуют двойную связь,  $R^5$  представляет собой H.

В следующем воплощении настоящего изобретения находятся соединения  
 30 в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  и  $R^2$   
 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный  
 циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и  
 замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$ .

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{29}$ ,  $R^{30}$  и  $R^{31}$ .

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{44}$ ,  $R^{45}$  и  $R^{46}$ .

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  представляет собой H, алкил или арилалкил, замещенный  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ .

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  представляет собой H или алкил.

Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  представляет собой H.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  представляет собой алкил.

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  представляет собой метил или этил.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из H, алкила или арилалкила, замещенного  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ .

5 Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из H или алкила.

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  представляет собой H, алкил или арилалкил, замещенный  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ , и где  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой H.

15 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^2$  представляет собой H или алкил.

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^2$  представляет собой H.

20 Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^2$  представляет собой алкил.

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^2$  представляет собой метил.

25 Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$ .

30 Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$ .

5 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

10 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^3$  представляет собой H или алкил.

15 Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^3$  представляет собой H.

20 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^4$  представляет собой H.

25 Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $A^1$  представляет собой  $CR^8$ .

30 Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $A^1$  представляет собой N.

35 Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $A^2$  представляет собой  $CR^9$ .

40 Конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $A^2$  представляет собой N.

Конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $A^3$  представляет собой  $CR^{10}$ .

5

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $A^3$  представляет собой N.

10

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $A^4$  представляет собой  $CR^{11}$ .

15

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $A^4$  представляет собой N.

20

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $A^5$  представляет собой  $CR^6$ .

25

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $A^5$  представляет собой N.

30

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где один из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  выбран из атома галогена, алкокси и гидроксигруппы, а другие, каждый независимо, выбраны из H и атома галогена.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где один из  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^8$  представляет собой H.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где один из  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^8$  представляет собой H, и  $R^7$  представляет собой атом галогена или алкокси.

5

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где по меньшей мере один из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  отличается от H.

10

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^5$  представляет собой H или атом галогена, и где по меньшей мере один из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  отличается от H.

15

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^6$  представляет собой H или атом галогена, и где по меньшей мере один из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  отличается от H.

20

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^7$  представляет собой H, атом галогена, алкокси или гидрокси, и где по меньшей мере один из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  отличается от H.

25

Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^7$  представляет собой атом галогена или алкокси.

30

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^7$  представляет собой атом галогена.

Другое конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^7$  представляет собой хлор.

5            Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^8$  представляет собой H или атом галогена, и где по меньшей мере один из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  отличается от H.

10            Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^9$  представляет собой H, атом галогена, гидроксид, циано, алкил, гидроксилалкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкоксидциклоалкилалкил, галогенциклоалкилалкил, циклоалкилалкоксид, циклоалкилалкоксидиалкил, циклоалкоксид, циклоалкоксидиалкил, галогенциклоалкоксид, галогенциклоалкоксидиалкил, алкилциклоалкоксид, алкилциклоалкоксидиалкил, алкоксид, алкоксидиалкил, алкоксидциклоалкилалкил, диалкоксидиалкил, галогеналкоксид, галогеналкоксидиалкил, алкоксидалкоксид, алкоксидалкоксидиалкил, галогеналкоксидиалкоксид, галогеналкоксидиалкоксидиалкил, замещенный арилалкил, замещенный арилгидроксилалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил или замещенный гетероарилалкил, где замещенный арилалкил, замещенный арилгидроксилалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  и  $R^{34}$ .

25            Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^9$  представляет собой H, атом галогена, циано, алкил, гидроксилалкил, галогеналкил, алкоксидиалкил, алкоксидциклоалкилалкил, диалкоксидиалкил, замещенный арилгидроксилалкил или замещенный гетероциклоалкилалкил, где замещенный арилгидроксилалкил и замещенный гетероциклоалкилалкил замещены  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  и  $R^{34}$ .

30

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^9$  представляет собой H или атом галогена.

5 Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^9$  представляет собой H.

Воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^9$  и  $R^{10}$   
10 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил, где замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил и замещенный гетероарил замещены  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  и  $R^{37}$ .

15 Воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный циклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил, где замещенный  
20 циклоалкил, замещенный арил и замещенный гетероарил замещены  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  и  $R^{37}$ .

Воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^9$  и  $R^{10}$   
25 циклоалкил или замещенный арил, где замещенный циклоалкил и замещенный арил замещены  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  и  $R^{37}$ .

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  
30  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  и  $R^{37}$ .

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомами

углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  и  $R^{37}$ .

5 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{15}$ ,  $R^{17}$  и  $R^{19}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила, галогеналкила или галогенциклоалкила.

10 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{15}$ ,  $R^{17}$  и  $R^{19}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила и галогеналкила.

15 Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{17}$  представляет собой H.

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{19}$  представляет собой H, алкил, циклоалкил и галогеналкил.

20 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{19}$  представляет собой H или алкил.

25 Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{19}$  представляет собой H.

30 Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{19}$  представляет собой алкил.

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{19}$  представляет собой метил.

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{16}$ ,  $R^{18}$  и  $R^{20}$  выбраны, каждый независимо, из H, гидроксид, атома галогена или алкила.

5 Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{16}$ ,  $R^{18}$  и  $R^{20}$  выбраны, каждый независимо, из H, гидроксид и алкила.

10 Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{18}$  представляет собой H.

15 Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{20}$  представляет собой H, гидроксид и алкил.

Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{20}$  представляет собой H.

20 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{19}$  и  $R^{20}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил.

25 Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{19}$  и  $R^{20}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

30 Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{21}$  представляет собой H, атом галогена, циано,  $-OR^{25}$ ,  $-SR^{25}$ ,  $-S(O)R^{25}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{26}SO_2R^{25}$ ,  $-NR^{26}C(O)R^{25}$ ,  $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$ ,  $-C(O)R^{28}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ , циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил или замещенный арил,

где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил и замещенный арил замещены  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$ .

5 Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{21}$  представляет собой H, атом галогена,  $-OR^{25}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{26}SO_2R^{25}$ ,  $-NR^{26}C(O)R^{25}$ , замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$ .

10

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{21}$  представляет собой H, атом галогена,  $-OR^{25}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ , замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$ .

15

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{21}$  представляет собой  $-OR^{25}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{26}SO_2R^{25}$  или  $-NR^{26}C(O)R^{25}$ .

20

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{21}$  представляет собой  $-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{26}SO_2R^{25}$  или  $-NR^{26}C(O)R^{25}$ .

25

Воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{21}$  представляет собой  $-OR^{25}$ .

30

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{25}$  представляет собой H, алкил, гидроксиалкил, карбоксиалкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный

гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил или замещенный арилалкил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил и замещенный арилалкил замещены  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  и  $R^{43}$ .

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{25}$  представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил, замещенный гетероарил или замещенный гетероарилалкил, где замещенный гетероарил и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  и  $R^{43}$ .

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{21}$  представляет собой -  $NR^{25}R^{26}$  и  $R^{25}$  представляет собой замещенный гетероарил или замещенный гетероарилалкил.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{25}$  представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил или замещенный гетероарилалкил, где замещенный гетероарил и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  и  $R^{43}$ .

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{26}$  и  $R^{27}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила, галогеналкила или галогенциклоалкила.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{26}$  и  $R^{27}$  выбраны, каждый независимо, из H и алкила.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{26}$  представляет собой H.

5 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$  выбраны, каждый независимо, из H, атома галогена, гидроксид, амино, нитро, циано, оксо, алкил, алкилкарбонил, алкилсульфонил, гидроксидалкил, галогеналкил, циклоалкил, алкилкарбониламино, алкоксикарбонил, алкоксидалкил, галогеналкоксид, хлорпиридинилкарбонил и гетероциклоалкил.

15 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$  выбраны, каждый независимо, из H, атома галогена, гидроксид, амино, нитро, циано, оксо, алкил, гидроксидалкил, галогеналкил, циклоалкил, алкилкарбониламино, алкоксикарбонил, алкоксидалкил, галогеналкоксид и гетероциклоалкил.

25 Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$  выбраны, каждый независимо, из H, атома галогена, гидроксид, амино, нитро, циано, оксо, алкил, алкилкарбонил, алкилсульфонил, гидроксидалкил, галогеналкил, циклоалкил, алкилкарбониламино, алкоксикарбонил, алкоксидалкил, галогеналкоксид и гетероциклоалкил.

30 Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$  выбраны, каждый независимо, из H, атома галогена, гидроксид, амино, нитро, циано, оксо, алкил, гидроксидалкил, галогеналкил, циклоалкил,

алкилкарбониламино, алкоксикарбонила, алкоксиалкила, галогеналкокси и гетероциклоалкила.

5 Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой H.

10 Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{32}$  представляет собой алкил или атом галогена, и  $R^{33}$  и  $R^{34}$  представляют собой H.

15 Конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{35}$  представляет собой H, атом галогена, гидрокси, алкил, галогеналкил или алкилкарбониламино, и  $R^{36}$  и  $R^{37}$  представляют собой H.

20 Конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{35}$  представляет собой H или алкил, и  $R^{36}$  и  $R^{37}$  представляют собой H.

25 Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{38}$  представляет собой H, атом галогена, гидрокси, циано, оксо, алкил, алкилкарбонил, алкилсульфонил, гидроксиалкил, галогеналкил, циклоалкил, алкоксикарбонил или алкоксиалкил,  $R^{39}$  представляет собой H, атом галогена, оксо, алкил или гидроксиалкил, и  $R^{40}$  представляет собой H.

30 Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{38}$  представляет собой H, атом галогена, гидрокси, циано, оксо, алкил, гидроксиалкил, галогеналкил, циклоалкил, алкоксикарбонил или алкоксиалкил,

$R^{39}$  представляет собой H, атом галогена, оксо, алкил или гидроксилалкил, и  $R^{40}$  представляет собой H.

5 Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{38}$  представляет собой H, алкил, алкилкарбонил или алкилсульфонил, и  $R^{39}$  и  $R^{40}$  представляет собой H.

10 Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{38}$  представляет собой H или алкил, и  $R^{39}$  и  $R^{40}$  представляет собой H.

15 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{41}$  представляет собой H, атом галогена, алкил или галогеналкил, и  $R^{42}$  и  $R^{43}$  представляют собой H.

20 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{41}$  представляет собой алкил, и  $R^{42}$  и  $R^{43}$  представляют собой H.

25 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$  выбраны, каждый независимо, из H, атома галогена, гидроксильного или алкила,  $R^{51}$  представляет собой H или атом галогена, и  $R^{52}$  представляет собой H.

30 Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  и  $R^{43}$  выбраны, каждый независимо, из H и алкила.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $p$  равно нулю.

5 Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $q$  равно нулю.

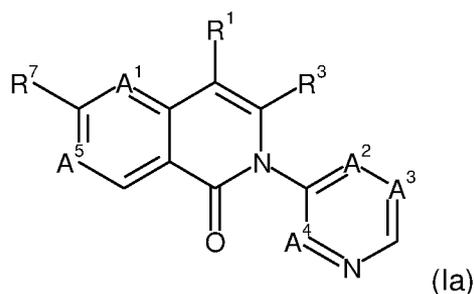
10 Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $r$  равно нулю или 1.

15 Другое конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $m$  равно нулю.

20 Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $n$  равно нулю.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $n$  равно 1.

25 Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где  $R^2$  и  $R^4$  вместе образуют двойную связь,  $R^5$  представляет собой H,  $n$  равно 1, и имеющее формулу (Ia).



Конкретные примеры соединений формулы (I), как раскрыто в настоящем изобретении, выбраны из следующих соединений:

- 5 6-Хлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-никотинонитрила;  
 6-Хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-(5-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 10 6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 6-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 6-Хлор-2-(5-метил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-
- 15 карбальдегида;  
 6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 6-Хлор-2-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-
- 20 изохинолин-1-она;  
 6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 6-Хлор-2-[5-((R)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 6-Хлор-2-[5-((S)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-
- 25 изохинолин-1-она;  
 6-Хлор-2-[5-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 она;  
 2-(5-Амино-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 6-Хлор-2-[5-(циклопропил-гидрокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-Хлор-2-(4-трифторметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(1-метокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

6-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 6-Хлор-2-(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-8'-гидрокси-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;

N-(6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-пропионамида;

25 6-Хлор-2-{5-[гидрокси-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-{5-[(3,4-дифтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-Хлор-2-{5-[(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(гидрокси-фенил-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

- 6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-1-фенил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-{5-[1-(3,4-дифтор-фенил)-1-гидрокси-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 5 6-Хлор-2-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-1-гидрокси-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-(6-метил-пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-[5-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 10 6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-N,N-диметил-никотинамида;
- 6-Хлор-2-[5-(пирролидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 15 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-N-метил-никотинамида;
- 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-N-циклопропил-никотинамида;
- 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-N-(4-фтор-фенил)-никотинамида;
- 20 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-N-фенил-никотинамида;
- 6-Хлор-2-[5-(4,4-дифтор-пиперидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 25 3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксо-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 30 6-Хлор-2-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-пиридазин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-пиридин-3-ил-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[4-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(4-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 2-[5-(1-Амино-циклопропил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-Хлор-2-(5-метилсульфанил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(4-диметоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-Хлор-2-[5-фтор-4-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-{4-[(4-фтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 6-Хлор-2-[4-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-циклопропил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-Хлор-2-[5-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-циклопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(4-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-Хлор-2-[5-фтор-4-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(5-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

- 6-Хлор-2-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохиолинил-1-она;
- 3-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-изоникотинонитрила;
- 5 6-Хлор-2-(5-фтор-4-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-2-[5-фтор-4-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-2-(4-изопропоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 10 1-она;
- 6-Хлор-2-[4-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 15 6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-3Н-имидазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 20 дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- (S)-1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты метилового эфира;
- 25 6-Хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-2-[5-(2-изопропилимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 30 дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-Хлор-3-метил-2-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- (R)-6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

- (S)-6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 8-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 6-Метокси-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 5,6-Дихлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 5 2-Хлор-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-она;  
 2-Метокси-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-она;  
 она;
- 2-Метокси-6-пиридин-3-ил-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-она;  
 6-Хлор-5-фтор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 10 она;
- 6-Хлор-7-фтор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 она;
- 6-Хлор-7-фтор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 6-Хлор-4,4-диметил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 15 6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 1-она;
- 6-Хлор-4-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 20 6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 она;
- 6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;  
 она;
- 5-Хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 25 5-Хлор-2-[5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 5-Хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 1-она;
- 5-Хлор-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 30 5-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 5-Хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(2-оксо-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

Этансульфоновой кислоты [5-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

5 5-Хлор-2-(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

10 6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-3-метил-2-(4-метил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

15 5-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

3-Бензил-5-хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-3-этил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-3-этил-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

20 5-Хлор-3,3-диметил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-

она;

25 5-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

30 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

6-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 5-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-Гидрокси-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-она;

10 6-Хлор-2-(5-имидазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-Хлор-2-[5-(2-этил-4-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 Пропан-2-сульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-Хлор-2-[5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-Хлор-2-[5-((R)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-ацетамида;

6-Хлор-2-(5-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 6-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-Хлор-2-[5-(2-оксо-оксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-Хлор-2-(5-пиразол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-пропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты этилового эфира;

6-Хлор-2-[5-(2-гидроксиметил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(оксетан-3-иламинометил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-Хлор-2-[5-[4-(2-гидрокси-этил)-пиперазин-1-илметил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(4-изопропил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-Хлор-2-[5-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(4,4-дифтор-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3,3-дифтор-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-окса-6-аза-спиро[3.3]гепт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 6-Хлор-2-[5-(3,3-дифтор-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-оксо-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-Хлор-2-(5-[1,2,3]триазол-2-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-[1,2,3]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-хлор-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-Хлор-2-[5-(3-метил-[1,2,4]триазол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(5-метил-[1,2,4]триазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 6-хлор-2-[5-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-4-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-Хлор-2-[5-(2-метил-бензоимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-индазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-Хлор-2-(5-индазол-2-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(6-фтор-индол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(7-фтор-индол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(4-фтор-индол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(4-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

5 6-Хлор-2-[5-(2-циклопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-трифторметил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

10 6-Хлор-2-[5-(3-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-этил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

2-(5-Аминометил-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

15 6-Хлор-2-(5-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-изопропоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-метил-этоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

20 6-Хлор-2-[5-[2-(1-метил-пирролидин-2-ил)-этоксиметил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-циклопентилоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

25 6-Хлор-2-(5-циклопропилметоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-фтор-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(1-метил-циклопропилметоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

30 6-Хлор-2-[5-(тетрагидро-фуран-2-илметоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-этоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-циклобутоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-изоксазол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 6-Хлор-2-[5-(4-метансульфонил-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(6-метил-пиридин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-Хлор-2-[5-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-Хлор-2-[5-(2,3-дифтор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3,5-дифтор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 6-Хлор-2-[5-(2,5-дифтор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-трифторметил-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2,6-дихлор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-Хлор-2-[5-(2-хлор-6-фтор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3,4-дихлор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-Хлор-2-[5-(2,5-дихлор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-амида;

N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-бензолсульфонамида;

N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-метансульфонамида;

Циклопропансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-амида;

5 6-Хлор-2-[5-(4-фтор-бензиламино)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-этиламино)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-Хлор-2-(5-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-пропионамида;

6-Хлор-2-{5-[(2-метил-2Н-пиразол-3-илметил)-амино]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-иламино]-2-метил-пропионовой кислоты;

6-Хлор-2-{5-[(1-метил-1Н-имидазол-4-илметил)-амино]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 6-Хлор-2-[5-(1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-изоксазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3-фтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-Хлор-2-[5-(3,4-дифтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3,5-дифтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-Хлор-2-[5-(3-хлор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2,5-дифтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3-трифторметил-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3-трифторметокси-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 6-Хлор-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(4-хлор-3-фтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-Хлор-2-[5-(3,4-дихлор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-трифторметил-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-изоксазол-4-ил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-Хлор-2-[5-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2,4-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 5-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрила;

N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-изобутирамида;

Циклопропанкарбоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-амида;

25 N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-4-фтор-бензамида;

1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-3-циклогексил-мочевины;

30 1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-3-(3-трифторметил-фенил)-мочевины;

6-Хлор-2-(5-гидрокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-ацетамида;

2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-N-метил-ацетамида;

[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-уксусной кислоты метилового эфира;

5 2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-N,N-диметил-ацетамида;

6-Хлор-2-(5-фениламинометил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-Хлор-2-{5-[(4-фтор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-{5-[(3-фтор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-{5-[(4-хлор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-Хлор-2-{5-[(3-хлор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-{5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 6-Хлор-2-[5-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-N-(2-гидрокси-этил)-ацетамида;

6-Хлор-2-[5-(1-метиламино-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-Хлор-2-[5-(1-диметиламино-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(1-метил-1Н-имидазол-2-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-Хлор-2-[5-(4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(1-[1,2,3]триазол-2-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(1-имидазол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(1-пиразол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-[1-(оксазол-2-иламино)-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 6-Хлор-2-[5-(1-[1,2,4]триазол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-[1-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-Хлор-2-[5-[1-(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

N-[1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-этил]-метансульфонамида;

6-Хлор-2-[5-[1-(3-фтор-фениламино)-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-Хлор-2-[5-(1-фениламино-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-метансульфинил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 6-Хлор-2-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Конкретные примеры соединений формулы (I), раскрытых в настоящем изобретении, также выбраны из следующих соединений:

25 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

30 5-Хлор-3-этил-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

6-Хлор-5'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;

6-Хлор-8'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;

8'-Амино-6-хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;

Этансульфоновой кислоты (6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-амида;

5 6'-Хлор-2'-(5-фторпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'Н)-она;

6'-Хлор-2'-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'Н)-она;

2-Хлор-6-(5-фтор-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

10 2-Хлор-6-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

6-(5-Фтор-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

15 6-(5-Дифторметокси-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

6'-Хлор-2'-(пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'Н)-она;

5-Хлор-3-циклопропил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

20 2-Хлор-7,7-диметил-6-пиридин-3-ил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

2-Этокси-6-(5-фтор-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

2-Метокси-7,7-диметил-6-пиридин-3-ил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

25 5-Хлор-3-циклопропил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-3-циклопропил-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

6-(5-Дифторметокси-пиридин-3-ил)-2-этокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

30 5-Хлор-2-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

6'-Хлор-2'-(4-хлорпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'Н)-она;

5-Хлор-2-(5-циклопропокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

(S или R)-6-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5 (R или S)-6-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

(R или S)-5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

10 (S или R)-5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

15 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

20 Этансульфоновой кислоты [4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

Этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

Этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

25 N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

30 N-((R или S)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолин-8'-ил)-ацетамида;

N-((S или R)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолин-8'-ил)-ацетамида;

N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-((S или R)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-метансульфонамида;

5 N-((R или S)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-метансульфонамида;

N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

10 N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

N-((R или S)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-пропионамида;

N-((S или R)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-пропионамида;

15 N-[(S или R)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

N-[(R или S)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

20 N-[(R или S)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

25 N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

Этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-амида;

30 Этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-амида;

N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

5-Хлор-2-((S или R)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-((R или S)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5 N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

10 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[4-(5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

15 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

20 N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

25 N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

30 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

5 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

10 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

15 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

20 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

25 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

30 N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

5 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

10 N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

5-Хлор-3,3-диметил-2-(5-пиразол-1-илметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-[5-(3-Амино-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

15 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-[5-(3-Амино-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 2-Хлор-7,7-диметил-6-[5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

2-Метокси-7,7-диметил-6-[5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

2-Этоксид-7,7-диметил-6-[5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

25 6'-Хлор-2'-[5-[(1Н-пиразол-3-иламино)метил]пиридин-3-ил]спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'Н)-она;

Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

30 Этансульфоновой кислоты [5-(6-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

Этансульфоновой кислоты [5-(6-циано-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

Этансульфоновой кислоты [5-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-N-метил-метансульфонамида;

5 N-[[5-(6'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил]этансульфонамида;

N-[[5-(6'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил]-N-метилэтансульфонамида;

10 Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метил-амида;

N-[[5-(6'-Хлор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил]пропанамида;

N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропаноамида;

15 N-[5-(6-Фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропаноамида;

N-[5-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропаноамида;

20 N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-ацетамида;

N-[[5-(5'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил]метансульфонамида;

N-[5-(6-Циано-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

25 N-[5-(6-Фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[[5-(6'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил]метансульфонамида;

30 N-[5-((S или R)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[5-(5-Фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[5-((R или S)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[5-(5-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

5-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1 $\lambda$ 6-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксо-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

10 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксо-оксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

15 5-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1 $\lambda$ 6-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(3-изопропил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

20 6-Хлор-2-[5-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-Хлор-2-[5-(4-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(4-хлор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-Хлор-2-[5-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[4-хлор-5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

2-Хлор-7,7-диметил-6-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

2-Метокси-7,7-диметил-6-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

5 5-Хлор-2-[5-(4-хлор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

(R или S)-5-Хлор-3-этил-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

(S или R)-5-Хлор-3-этил-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

3-Метил-пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

3-Хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

15 1-Метил-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

2-Хлор-N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-никотинамида;

20 Пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

3-Метил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-6-метил-никотинамида;

25 3-Хлор-N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-изоникотинамида;

N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-никотинамида;

30 N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-2-метил-никотинамида;

N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-4-метил-никотинамида;

2-[5-(1-Ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-[5-((R)-1-Ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-  
диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-[5-((S)-1-Ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-  
диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-пропионил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-  
ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(1-метансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-  
диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

10 5-Хлор-2-[5-(1-этансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-  
диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-((R)-1-этансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-  
3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-((S)-1-этансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-  
диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

15 2-[5-(1-Ацетил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-  
дигидро-изоиндол-1-она;

2-[5-(1-Ацетил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-  
дигидро-изоиндол-1-она;

20 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-пропионил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-  
2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(1-метансульфонил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-  
диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(1-этансульфонил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-  
диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

25 5-Хлор-2-[5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-  
2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-[5-(4-Ацетил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-  
дигидро-изоиндол-1-она;

30 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(4-пропионил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-  
дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(4-метансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-  
диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(4-этансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-  
2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-{5-[4-(3-хлор-пиридин-2-карбонил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-3-ил}-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-[5-(1-Ацетил-пирролидин-3-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5 2-(1'-Ацетил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-[6-(1-Ацетил-пиперидин-3-ил)-пиразин-2-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

10 5-Хлор-3,3-диметил-2-[6-(1-пропионил-пиперидин-3-ил)-пиразин-2-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[6-(1-этансульфонил-пиперидин-3-ил)-пиразин-2-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[6-(1-метансульфонил-пиперидин-3-ил)-пиразин-2-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

15 N-[(S или R)-4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

20 N-[4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительные конкретные примеры соединений формулы (I), раскрытых в настоящем изобретении, выбраны из следующих соединений:

25 6-Хлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-((R)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-Хлор-2-(5-циклопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

2-Метокси-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-она;

5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-{5-[(2-метил-2Н-пиразол-3-илметил)-амино]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-{5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительные конкретные примеры соединений формулы (I), раскрытых в настоящем изобретении, также выбраны из следующих соединений:

(R или S)-5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

(S или R)-5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5 6'-Хлор-2'-[5-[(1Н-пиразол-3-иламино)метил]пиридин-3-ил]спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'Н)-она;

N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

10 3-Метил-пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

2-[5-((R)-1-Ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-[5-((S)-1-Ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

15 5-Хлор-2-[5-(1-метансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-((R)-1-этансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

20 5-Хлор-2-[5-((S)-1-этансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-[5-(1-Ацетил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(1-этансульфонил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

25 2-[5-(4-Ацетил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-2-[5-(4-метансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

30 5-Хлор-2-[5-(4-этансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

2-(1'-Ацетил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Способы получения соединений формулы (I), раскрытых в настоящем изобретении, являются объектом изобретения.

Получение соединений, имеющих формулу (I), по настоящему изобретению, может быть выполнено в последовательных или конвергентных путях синтеза. Синтезы по изобретению представлены на приведенных ниже общих схемах. Навыки, необходимые для проведения реакции и очистки полученных в результате продуктов, известны специалистам в данной области техники. В том случае, когда в процессе реакции получают смесь энантиомеров или диастереоизомеров, эти энантиомеры или диастереоизомеры можно разделить способами, описанными в данной работе, или известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хиральная хроматография или кристаллизация. Заместители и индексы, используемые в последующем описании способов, имеют значение, приведенное в данном изобретении.

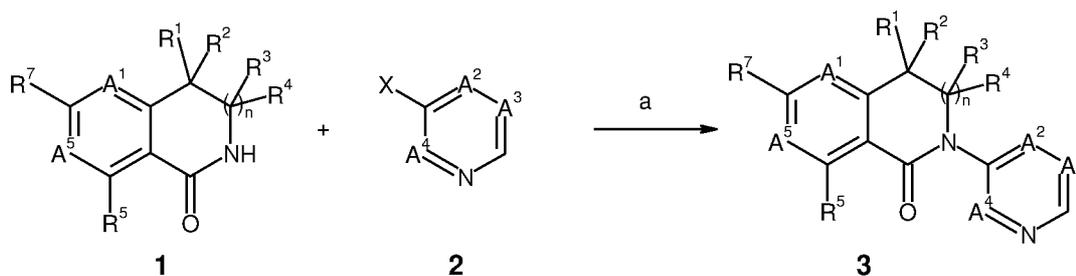
В настоящем тексте используют следующие сокращения:

AcOH = уксусная кислота, Boc = трет-бутилоксикарбонил, BuLi = бутиллитий, CDI = 1,1-карбонилдиимдазол, ДХМ = дихлорметан, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-пиримидо[1,2-а]азепин, ДХЭ = 1,2-дихлорэтан, DIBALH = ди-*изо*-бутилалюмогидрид, DCC = N,N'-дициклогексилкарбодиимид, ДМА = N,N-диметилацетамид, ДМАП = 4-диметиламинопиридин, ДМФ = N,N-диметилформаид, EDCI = N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид, EtOAc = этилацетат, EtOH = этанол, Et<sub>2</sub>O = диэтиловый эфир, Et<sub>3</sub>N = триэтиламин, экв. = эквиваленты, HATU = O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат, ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография, НОВТ = 1-гидроксibenзотриазол, основание Хунига = iPr<sub>2</sub>NEt = N-этилдиизопропиламин, IPC (от англ. "in process control") = контроль в технологическом процессе, LAlH = алюмогидрид лития, LDA = диизопропилаид лития, LiBH<sub>4</sub> = боргидрид лития, MeOH = метанол, NaBH<sub>3</sub>CN = цианоборгидрид натрия, NaBH<sub>4</sub> = боргидрид натрия, NaI = йодид натрия, Red-Al = бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия, КТ = комнатная температура, TBDMSCI =

трет-бутилдиметилсилилхлорид, ТФУ = трифторуксусная кислота, ТГФ = тетрагидрофуран, quant (от англ. "quantitative") = количественный выход.

Гетероциклические соединения 2, замещенные атомом галогена или трифлатом, подвергают взаимодействию с ариллактамами 1 в растворителях, таких как 1,4-диоксан, в присутствии йодида меди (I), карбоната калия или цезия, хелатирующего 1,2-диамино-соединения, такого как N,N'-диметилэтилендиамин или транс-1,2-диамино-гексан, при повышенных температурах, предпочтительно с помощью нагревания в микроволновой печи с образованием лактам-замещенных гетероциклических соединений 3 (стадия а), как описано на Схеме 1.

### СХЕМА 1



X представляет собой атом галогена или  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$

В результате обработки гетероарил-связанных спиртовых соединений 51 (Схема 2b) основанием, таким как гидрид натрия, в растворителе, таком как ТГФ или ДМФ, а затем подходящим алкилирующим агентом, таким как галогенид, мезилат или тозилат, предпочтительно при температуре от КТ до температуры образования флегмы растворителя, получают соединения 52 (стадия а). Альтернативно (Схема 2a) гетероарил-связанные спиртовые соединения 51 могут быть, например, преобразованы в соответствующие хлориды путем обработки тионилхлоридом в растворителе, таком как дихлорметан, предпочтительно при температуре, составляющей от 0°C до комнатной температуры (стадия b). Данные гетероарил-связанные хлориды, соединения 53, подвергают

взаимодействию с нуклеофильными амино-группировками 54a или арильными, гетероарильными или гетероциклоалкильными соединениями 54b, как таковыми или после образования аниона, например, с гидридом натрия, в растворителях, таких как N,N'-диметилформамид, в температурном диапазоне от 0°C до 5 приблизительно 100°C с образованием аддуктов 55a или 55b (стадия с).

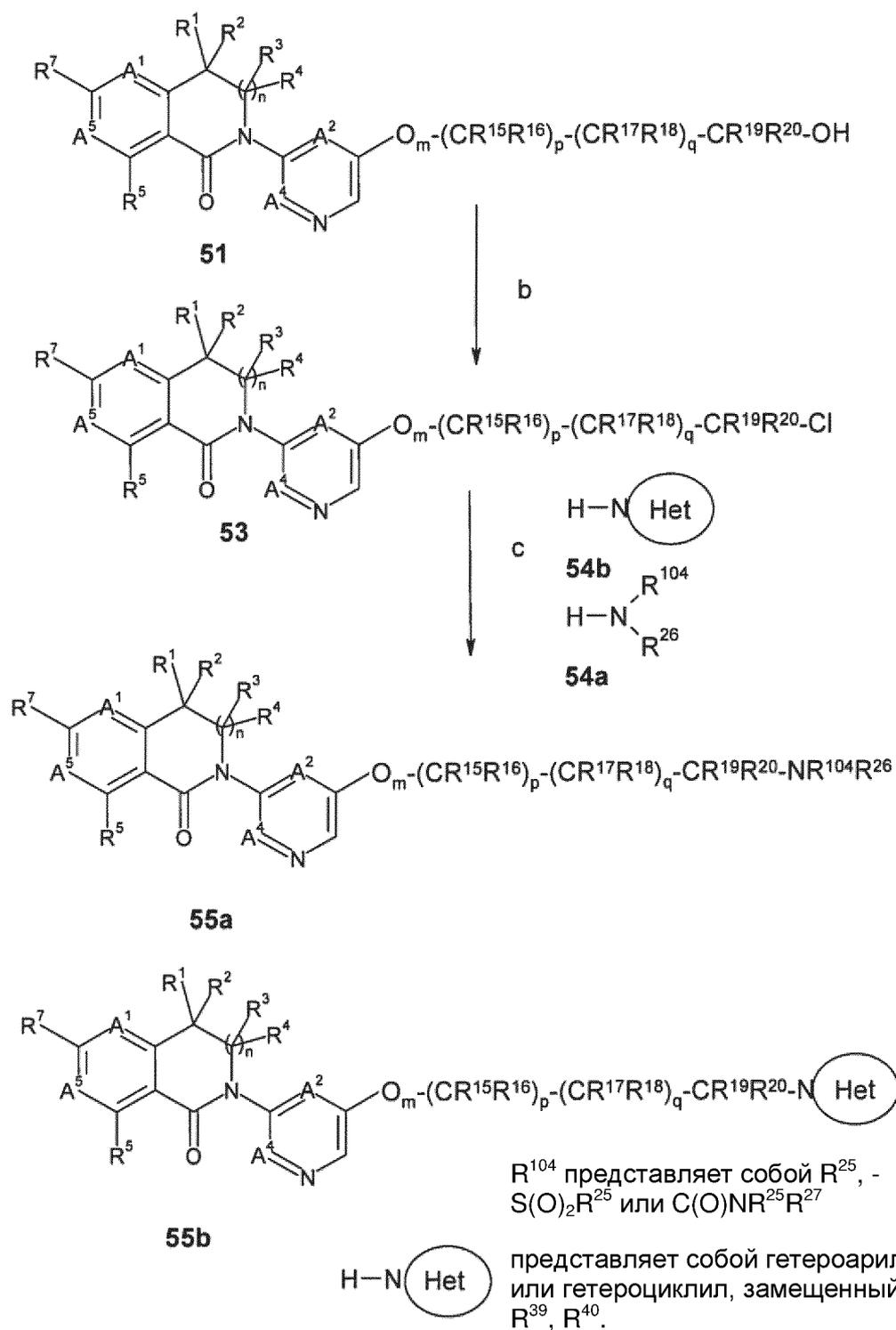
10

15

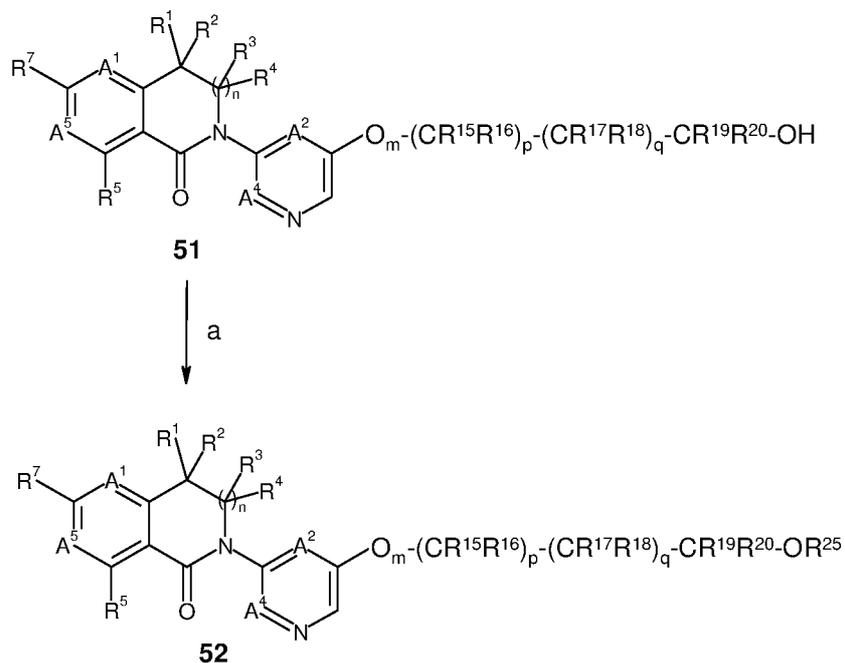
20

25

СХЕМА 2a



## СХЕМА 2b



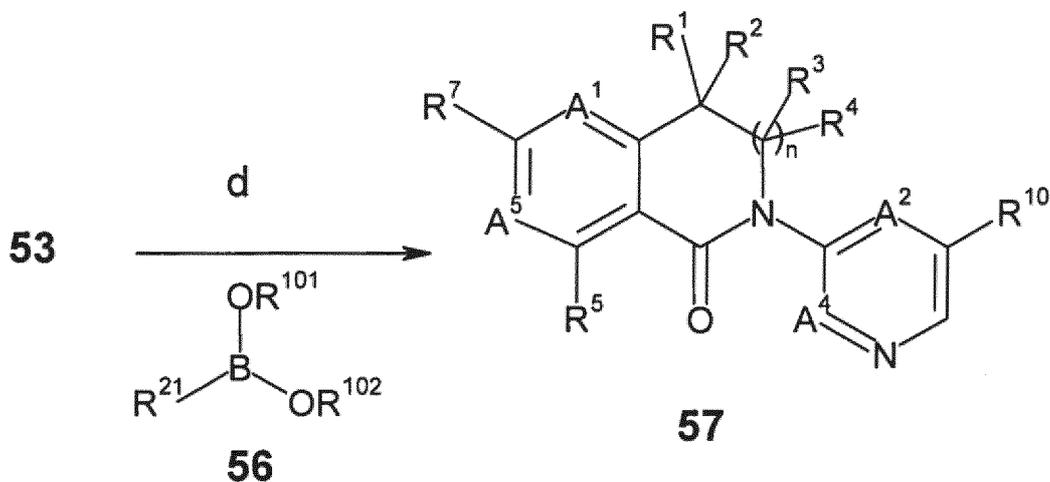
Альтернативно (Схема 2с) соединения 53, представляющие собой гетероарил-связанные хлориды, подвергают взаимодействию с бороновыми

5 кислотами или сложными эфирами 56: i) путем использования условий Сузуки, например, в присутствии катализаторов, таких как *три*-орто-толуилфосфин/ацетат палладия(II), тетракис-(трифенилфосфин)-палладий, бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид или дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]палладий(II), необязательно в форме

10 комплекса с дихлорметаном (1:1), и в присутствии основания, такого как водный или неводный фосфат калия, карбонат натрия или калия, в растворителе, таком как диметилсульфоксид, толуол, этанол, диоксан, тетрагидрофуран или *N,N*-диметилформаид, и в инертной атмосфере, такой как атмосфера аргона или азота, в температурном диапазоне, предпочтительно составляющем от

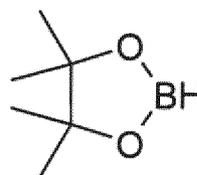
15 комнатной температуры до приблизительно 130°C, или ii) путем использования никелевого (0) катализатора, например, бис(1,5-циклооктадиен)никеля (0), в присутствии фосфата калия, бис(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метана в *N,N*-диметилацетамиде при температурах, составляющих около 100°C, с получением аддуктов 57 (стадии d).

## СХЕМА 2с



$R^{101}$  и  $R^{102}$  представляют собой H или алкил,

либо  $R^{101}$  и  $R^{102}$  вместе с атомом бора, к которому они присоединены, образуют



$R^{21}$  представляет собой замещенный арил или замещенный гетероарил

Альдегиды или кетоны 58 (Схема 2d) можно обработать подходящими

5 амино-группировками 59 в присутствии  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  одностадийным методом в

растворителе, таком как метанол, предпочтительно приблизительно при

комнатной температуре, или двухстадийным методом, сначала путем обработки

изопропилатом титана(IV) в растворителях, таких как метанол или толуол,

предпочтительно при температурах от комнатной температуры до температуры

образования флегмы растворителей, с последующим взаимодействием с  $\text{NaBH}_4$ ,

10 предпочтительно при температуре от  $0^\circ\text{C}$  до комнатной температуры, в

результате чего альдегиды или кетоны 58 преобразуются в amino-соединения 60;

альтернативно имины, полученные в результате обработки изопропилатом

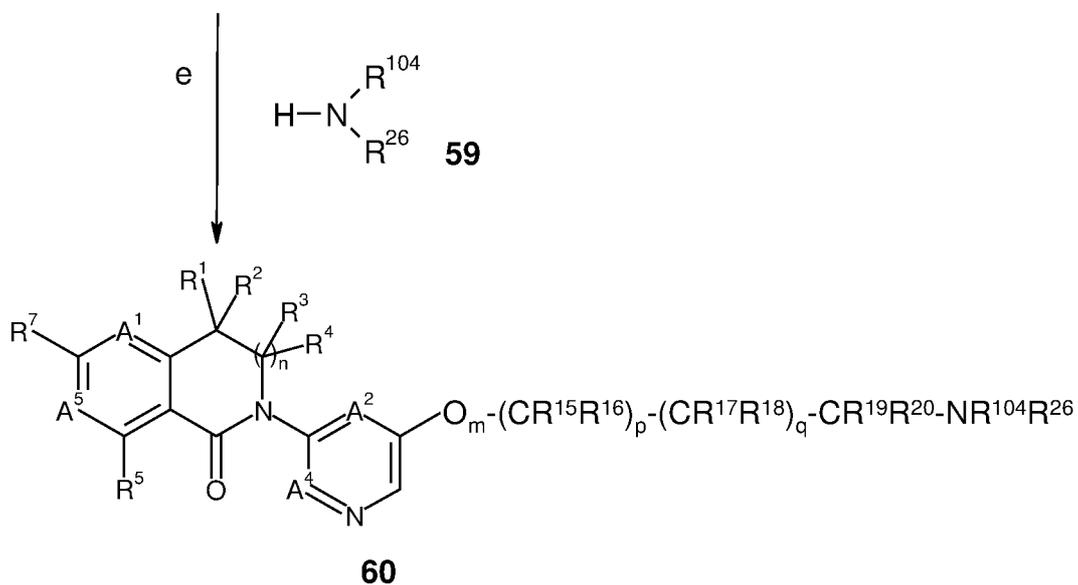
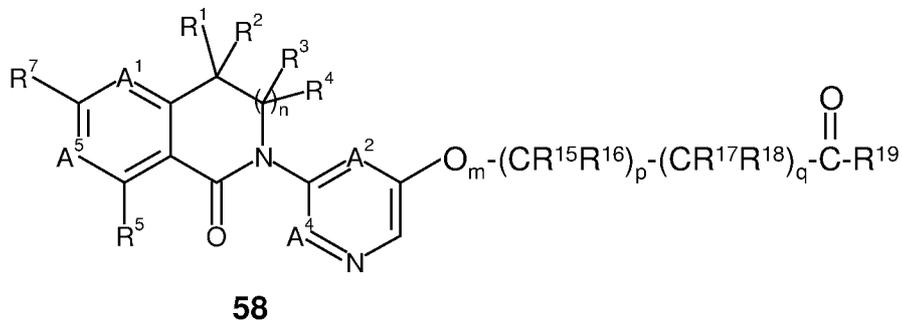
титана(IV), можно выпаривать, затем повторно растворять в растворителе, таком

как ТГФ, и обрабатывать реагентом Гриньяра  $R^{20}\text{MgX}$ , предпочтительно при

15 температуре от  $-40^\circ\text{C}$  до  $0^\circ\text{C}$ , что приводит к amino-соединениям 60, несущим

определенный заместитель  $R^{20}$  (стадия e).

CXEMA 2c  
**S**

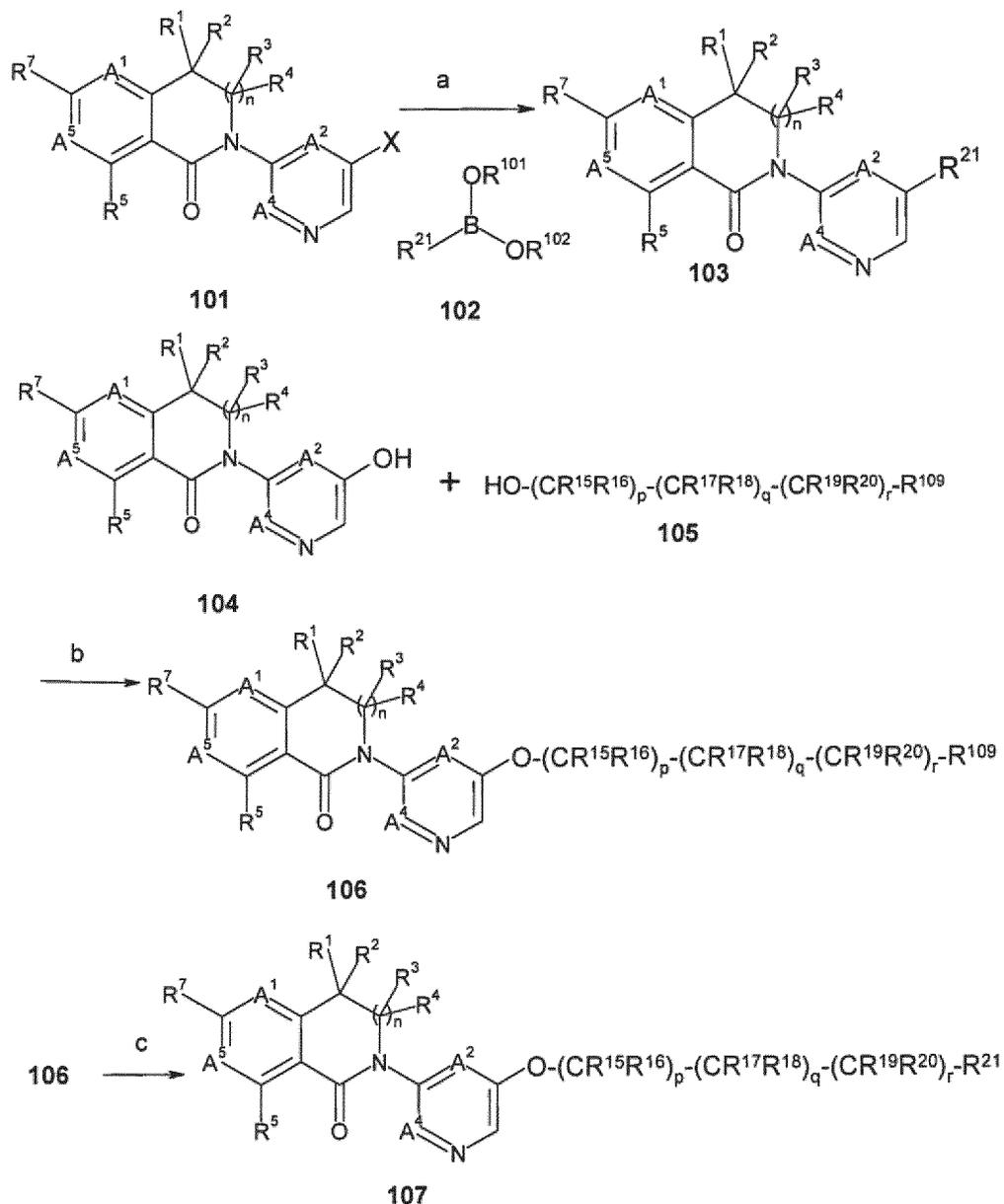


$R^{104}$  представляет собой  $R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$  или  $C(O)NR^{25}R^{27}$

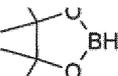
Гетероарилгалогениды 101 (Схема 2e) подвергают взаимодействию с  
 5 бороновыми кислотами или сложными эфирами 102, используя условия Сузуки,  
 как описано выше, с получением аддуктов 103 (стадия а). Фенолы 104  
 подвергают взаимодействию со спиртами 105 в условиях Мицунобу, например, с  
 трифенилфосфином и ди-*трет*-бутил-, диизопропил-, диэтил-  
 азодикарбоксилатом или ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилатом в качестве  
 10 реагентов, в растворителях, таких как толуол, дихлорметан или  
 тетрагидрофуран, предпочтительно при температуре окружающей среды с

получением аддуктов 106 (стадия b). Соединения 106 могут быть преобразованы путем дополнительных стандартных модификаций в синтоны 107 (стадия c).

СХЕМА 2e



$R^{101}$  и  $R^{102}$  представляют собой H или алкил,  
либо  $R^{101}$  и  $R^{102}$  вместе с атомом бора, к  
которому они присоединены, образуют



$R^{21}$  представляет собой замещенный арил или замещенный гетероарил

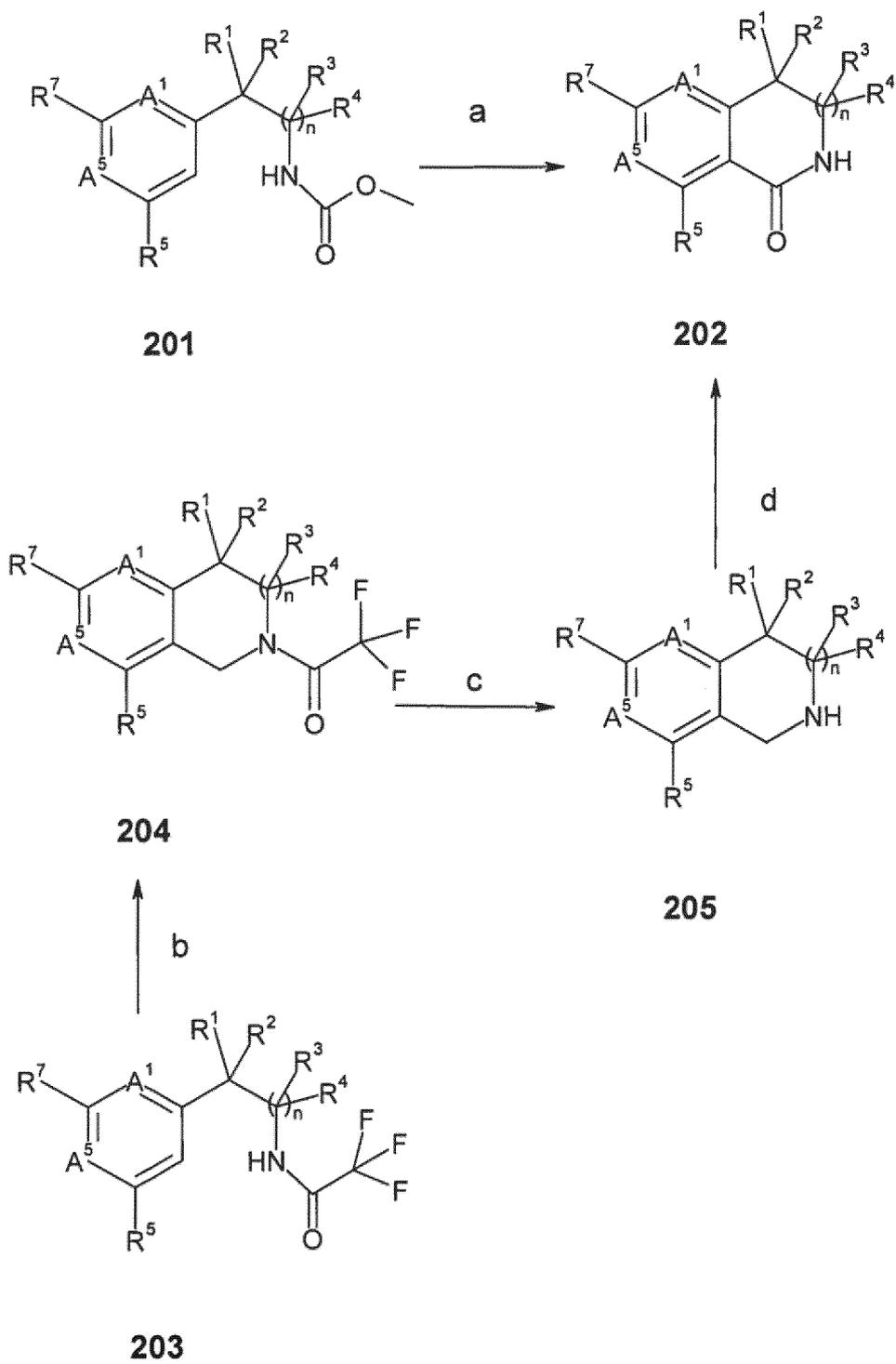
$X$  представляет собой атом галогена или  $OSO_2CF_3$

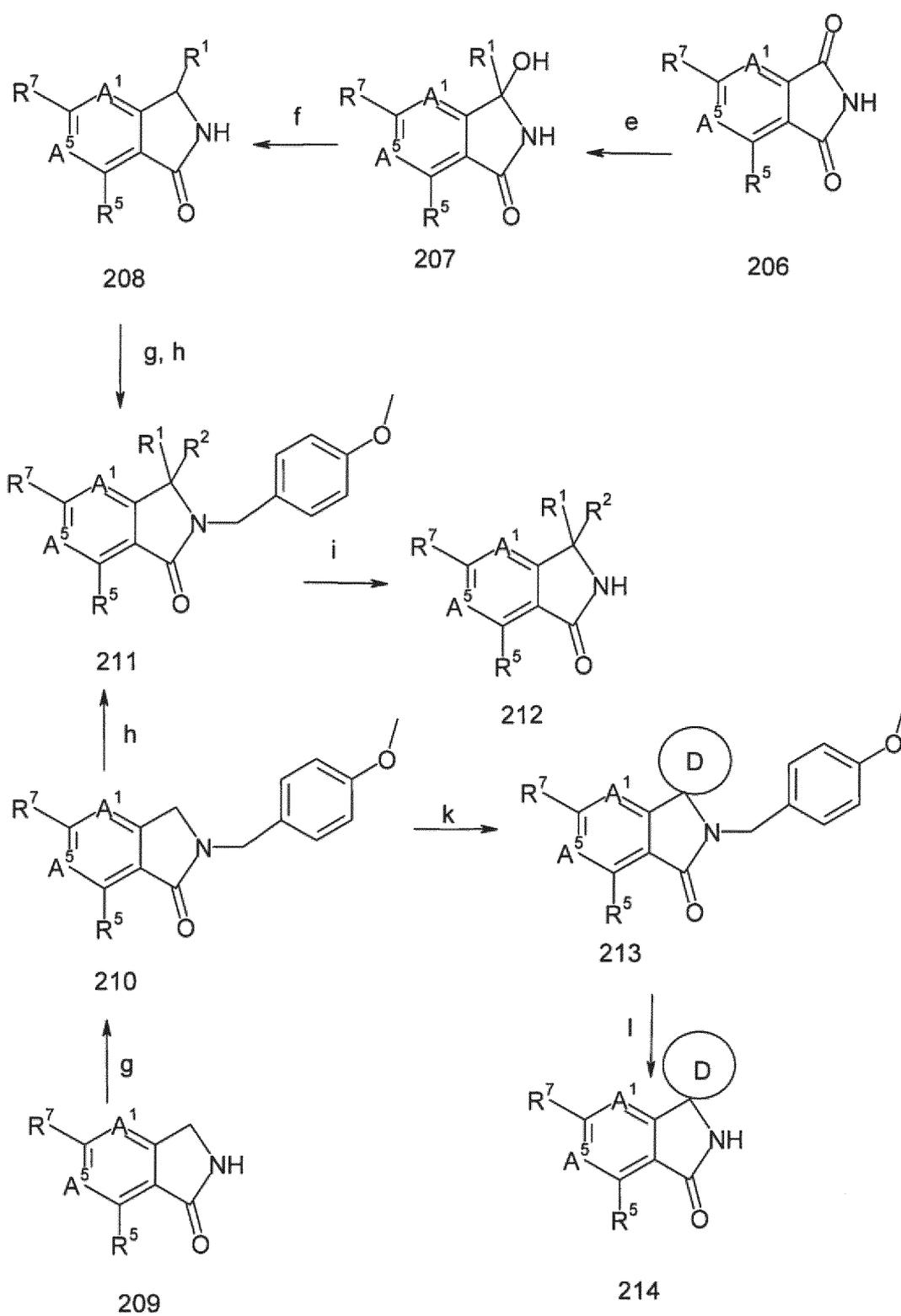
$R^{109}$  представляет собой заместители, как определено в  $R^{21}$ , или заместители, которые могут быть легко преобразованы в  $R^{21}$  (стадия c).

Карбаматы 201 (Схема 3) подвергают взаимодействию с полифосфорной кислотой при повышенной температуре (например, 100-180°C) с образованием производных 3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она 202 (стадия а). Трифторацетамиды 203 могут быть циклизованы с образованием 1-(3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-2,2,2-трифтор-этановых соединений 204 путем обработки параформальдегидом в смеси концентрированной серной кислоты и уксусной кислоты, предпочтительно приблизительно при комнатной температуре (стадия b). В результате удаления трифторацетильной группы путем обработки, например, гидроксидом калия в растворителе, таком как этанол, при температурах приблизительно при комнатной температуре получают тетрагидро-изохинолиновые соединения 205 (стадия c). В результате окисления тетрагидро-изохинолиновых соединений 205, например, йодозобензолом и бромидом калия, предпочтительно в воде, получают 3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-оновые соединения 202 (стадия d). В результате взаимодействия изоиндол-1,3-дионового соединения 206 с реагентом Гриньяра R<sup>1</sup>MgX в растворителе, таком как ТГФ, предпочтительно при температуре около 0°C получают аддукты 207 (стадия e). В результате последующей обработки триэтилсиланом и эфиром трифторбора в растворителе, таком как дихлорметан, и в температурном диапазоне, предпочтительно составляющем от -25°C до КТ, получают изоиндолоновые соединения 208 (стадия f). В результате введения метоксибензильной защитной группы в изоиндолоновые соединения 209 (например, путем обработки бис(триметилсилил)амидом натрия и 1-бромметил-4-метокси-бензолом в ТГФ при температуре от 0°C до КТ) получают защищенные соединения 210 (стадия g); таким же путем метоксибензильную защитную группу можно вводить в соединения 208. В результате обработки соединений 208, несущих дополнительную метоксибензильную защитную группу, или соединений 210, основанием, таким как гидрид натрия, в растворителе, таком как ТГФ, а затем алкилгалогенидом, мезилатом или тозилатом, предпочтительно при температуре от КТ до температуры образования флегмы растворителя получают соединения 211, имеющие структурно различающиеся или структурно идентичные группы R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> (стадия h). Альтернативно в результате обработки соединений 208, несущих дополнительную метоксибензильную защитную группу, или соединений 210, основанием, таким как NaH, LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, а затем одним или последовательно

двумя различными алкилгалогенидами, мезилатами или тозилатами, предпочтительно при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до температуры образования флегмы растворителя получают соединения 211, имеющие структурно различающиеся или структурно идентичные группы  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  (стадия h). В результате удаления защитной группы, например, путем обработки трифторуксусной кислотой при повышенной температуре, получают изоиндолоновые соединения 212 (стадия i). В результате обработки соединений 210 основанием, таким как гидрид натрия, в растворителе, таком как ТГФ, а затем альфа-, омега ди-галогеналканом или ди-галогенгетероалканом, таким как, например, 1,2-дибромэтан, предпочтительно при температуре от КТ до температуры образования флегмы растворителя, получают спиро-соединения 213 (стадия k), и после последующего удаления защитной группы спиро-соединения 214 (стадия l).

## CXEMA 3





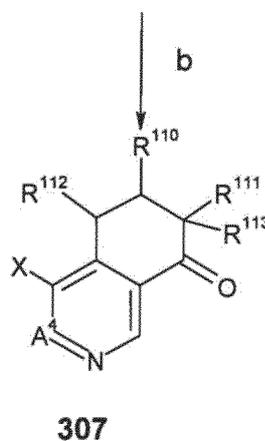
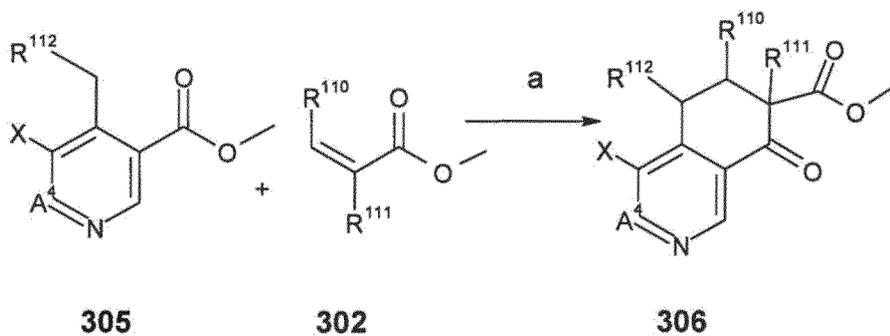
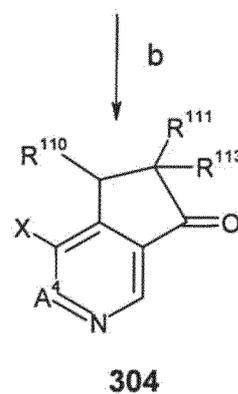
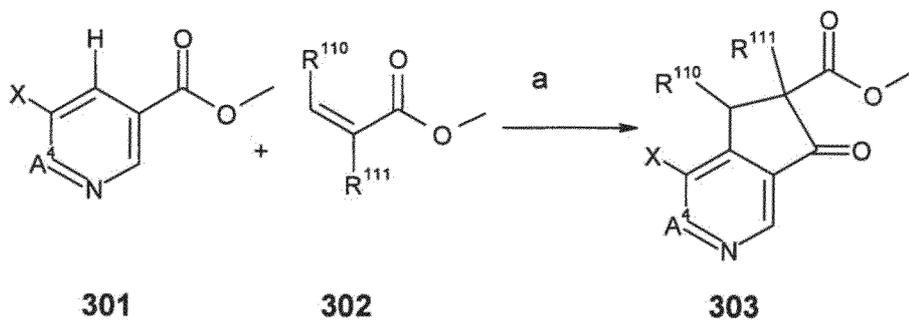
D представляет собой замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, образованный  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$ .

Соединения 301 или 305 5-галоген-никотиновой кислоты или пиридазинкарбоновой кислоты (Схема 4а) подвергают взаимодействию с соединениями 302, представляющими собой сложные эфиры акриловой кислоты, после депротонирования основанием, таким как LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ТГФ, предпочтительно при температуре около  $-78^{\circ}\text{C}$  с получением циклических бета-кетозфирных соединений 303 и 306 (стадия а). Сложноэфирные соединения 303 или 306, в которых  $\text{R}^{111} = \text{H}$ , можно обработать основанием, таким как NaH, LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением алкил- или циклоалкилгалогенида, мезилата или тозилата, либо, например, *N*-галогенбензолсульфонамида, взаимодействие предпочтительно проводят при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры с получением сложноэфирных соединений 303 или 306, несущих заместитель  $\text{R}^{111}$ , отличающийся от H. Обработка бета-кетозфирных соединений 303 или 306 водной кислотой, предпочтительно при кипячении с обратным холодильником, вызывает гидролиз сложного эфира, и в результате последующего декарбоксилирования получают кетоны 304 и 307 (стадия b). Кетоны 304 и 307, в которых  $\text{R}^{111} = \text{H}$  и  $\text{R}^{113} = \text{H}$ , можно обработать основанием, таким как NaH, LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением алкил- или циклоалкилгалогенидов, мезилатов или тозилатов, либо, например, *N*-галогенбензолсульфонамида, взаимодействие предпочтительно проводят при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры с получением кетонов 304 и 307, несущих по меньшей мере один из заместителей  $\text{R}^{111}$  или  $\text{R}^{113}$ , отличающийся от H. Необязательно кетоны 304 и 307 могут быть преобразованы в соответствующие имины (например, с *N*-бутиламином путем использования катализатора, такого как толуолсульфоновая кислота или пиридиния пара-толуолсульфонат, в растворителе, таком как этанол, предпочтительно при кипячении с обратным холодильником); такие имины, где  $\text{R}^{111} = \text{H}$ , можно подвергать взаимодействию, например, с *N*-фторбензолсульфонимидом, используя  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или триэтиламин в качестве основания, в растворителях, таких как ДМФ или ацетонитрил, либо их смеси, в присутствии молекулярных сит, предпочтительно при комнатной температуре, с получением иминов, несущих фтор-заместители, и после гидролиза иминов (например, соляной кислотой в ацетонитриле) кетонов 304 и 307, в которых  $\text{R}^{111} =$

Г. Кетоны 304 и 307 могут функционировать в качестве соединений 2 (схема 1) или могут быть преобразованы в различные соединения 2 (Схема 1) путем дополнительной структурной модификации, используя способы, известные в данной области техники, такие как, например, восстановление функциональной

б кетогруппы до гидроксигруппы реагентом, таким как боргидрид натрия в метаноле, или восстановление кетогруппы до первичной или вторичной функциональной аминогруппы путем восстановительного аминирования, например, путем взаимодействия с амином и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  в метаноле.

## CXEMA 4a

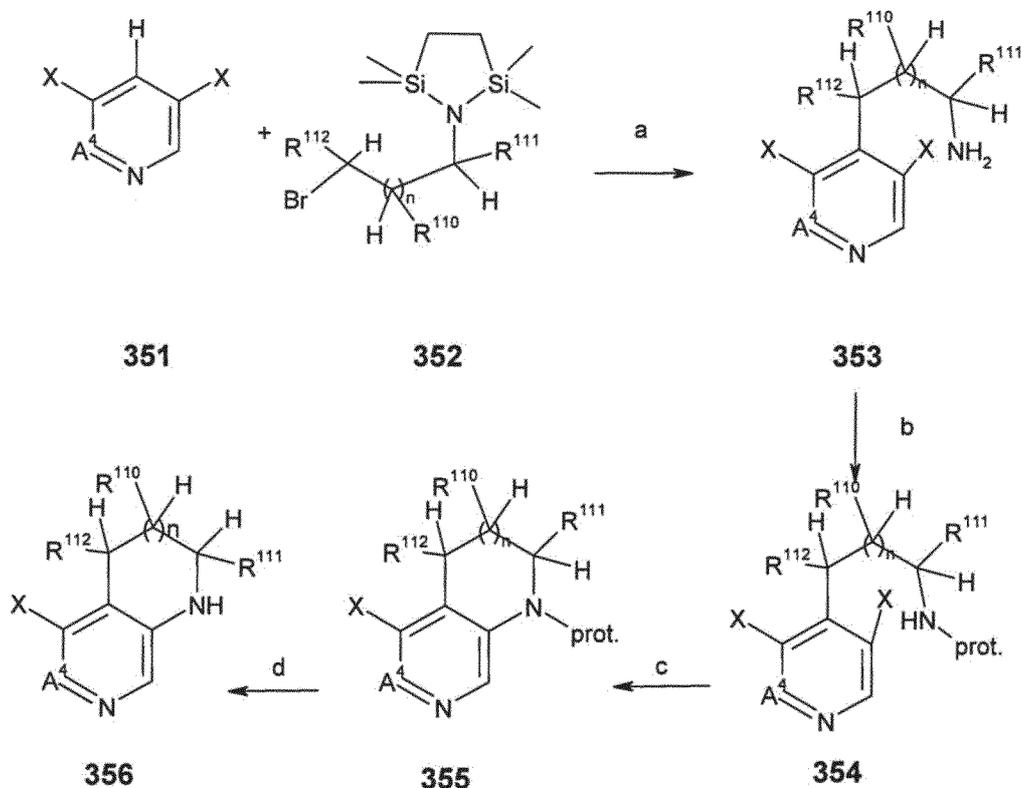


X представляет собой атом галогена  
или OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

Три из R<sup>110</sup>, R<sup>111</sup>, R<sup>112</sup> и R<sup>113</sup>  
представляют собой R<sup>35</sup>, либо R<sup>36</sup>,  
либо R<sup>37</sup>, а другой один представляет  
собой H.

Дигалогенпиридиновые или пиридазиновые соединения 351 (Схема 4b) подвергают взаимодействию с бром-тетраметил-азадисилолидиновыми реагентами 352 после депротонирования диизопропиламидом лития в растворителях, таких как тетрагидрофуран, при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$  с  
5 получением аминоалкил-замещенных пиридинов или пиридазинов 353 (стадия a). После присоединения защитной группы на соединения 353 (например, путем введения BOC- или SES-защитной группы путем взаимодействия с  $\text{BOC}_2\text{O}$  или 2-триметилсиланил-этансульфонилхлоридом, триэтиламино, ДМФ при температуре около  $0^{\circ}\text{C}$ ) в результате обработки амино-защищенных  
10 пиридиновых или пиридазиновых соединений 354 основанием, таким как карбонат калия, в растворителе, таком как толуол, и в присутствии катализатора, такого как тетракис-(трифенилфосфин)-палладий, при температурах около  $100^{\circ}\text{C}$  получают бициклические соединения 355, все еще несущие защитную группу (стадия b, c). Затем в результате стандартного удаления BOC или использования  
15 гидрата тетрабутиламмония фторида, ацетонитрила, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до температуры образования флегмы ацетонитрила получают бициклические соединения 356 (стадия d). Амино-соединения 356 могут функционировать в качестве соединений 2 (Схема 1), либо как таковых, либо после дополнительной структурной модификации способами,  
20 хорошо известными в данной области техники.

СХЕМА 4b



prot. = защитная группа

$R^{110}$  представляет собой  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  или  $R^{37}$

$R^{111}$  представляет собой  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  или  $R^{37}$

$R^{112}$  представляет собой  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  или  $R^{37}$ .

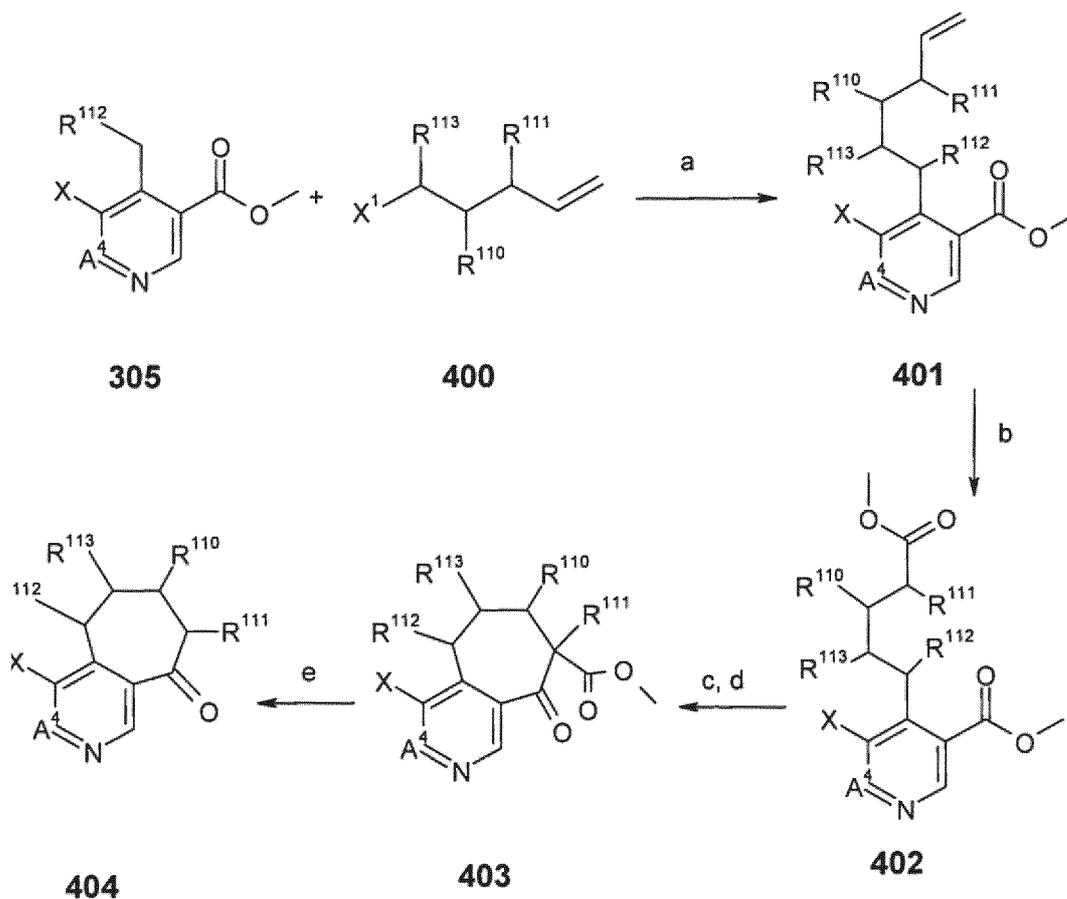
X представляет собой атом галогена

или  $OSO_2CF_3$

Соединения 305 5-галоген-никотиновой кислоты (Схема 4с) подвергают  
 5 взаимодействию с алкеновыми соединениями 400 после депротонирования  
 основанием, таким как LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ТГФ,  
 предпочтительно при температуре около  $-78^{\circ}C$  с получением алкенов 401 (стадия  
 а). Дизэфирные соединения 402 можно синтезировать способами, известными  
 специалистам в данной области техники, такими как, например, озонлиз алкенов  
 10 401 в присутствии метанольного раствора NaOH, с получением соединений 402,  
 которые могут быть циклизованы с использованием условий конденсации  
 Дикмана с получением бета-кетозэфирных соединений 403 (стадия b, c).  
 Обработка бета-кетозэфирных соединений 403 водной кислотой, предпочтительно  
 при температуре образования флегмы, индуцирует гидролиз сложного эфира и  
 15 последующее декарбоксилирование с получением кетонов 404 (стадия e).

Сложноэфирные соединения 403 ( $R^{111}$  представляет собой H) можно обработать основанием, таким как NaH, LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением алкил- или циклоалкилгалогенида, мезилата или тозилата или, например, *N*-галогенбензолсульфонамида, взаимодействие предпочтительно проводят при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры с получением сложноэфирных соединений 403, несущих заместитель  $R^{111}$ , отличающийся от H (стадия d). В результате гидролиза и декарбоксилирования, как описано выше, получают кетоны 404 (стадия e). Кетоновые соединения 404 могут функционировать в качестве соединений 2 (Схема 1), либо как таковых, либо после дополнительной структурной модификации способами, хорошо известными в данной области техники.

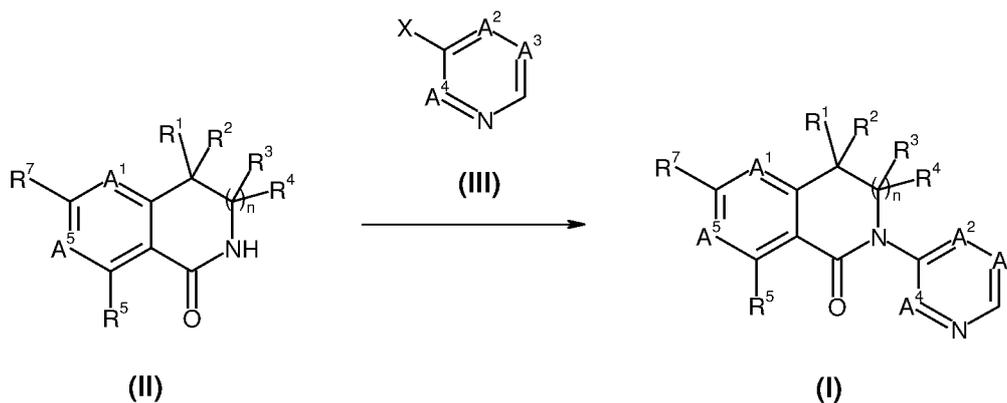
СХЕМА 4с



X представляет собой атом галогена или OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>  
 X<sup>1</sup> представляет собой атом галогена, мезилат или  
 тозилат.

R<sup>110</sup> представляет собой R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup> или R<sup>37</sup>  
 R<sup>111</sup> представляет собой R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup> или R<sup>37</sup>  
 R<sup>112</sup> представляет собой R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup> или R<sup>37</sup>  
 R<sup>113</sup> представляет собой R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup> или R<sup>37</sup>.

5 Воплощение настоящего изобретения также представляет собой способ  
 получения соединения формулы (I), как определено выше, включающий  
 взаимодействие соединения формулы (II) в присутствии соединения формулы  
 (III);



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$  и  $n$  являются такими, как определено выше, и где  $X$  представляет собой атом галогена или трифлат.

5 В частности, в присутствии йодида меди(I), карбоната калия или цезия, хелатирующего 1,2-диамино-соединения, такого как *N,N'*-диметилэтилендиамин или транс-1,2-диамино-гексан, при повышенных температурах, предпочтительно с помощью нагревания в микроволновой печи, и в растворителях, таких как 1,4-диоксан.

10

Объектом настоящего изобретения также является соединение в соответствии с формулой (I), раскрытое в настоящем изобретении, применяемое в качестве терапевтически активного вещества.

15

Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с формулой (I), раскрытое в настоящем изобретении, и терапевтически инертный носитель.

20

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

25

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для лечения или профилактики диабетической нефропатии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для лечения или профилактики фиброза почки или сердца.

5 Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для лечения или профилактики хронического заболевания почек.

10 Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности.

15 Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для лечения или профилактики гипертензии.

20 Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма.

25 Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой (I), раскрытое в настоящем изобретении, для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

30 Конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединение в соответствии с формулой (I), раскрытое в настоящем изобретении, для лечения или профилактики диабетической нефропатии.

Другое конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой (I), раскрытое в настоящем изобретении, для лечения или профилактики фиброза почки или сердца.

Конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединение в соответствии с формулой (I), раскрытое в настоящем изобретении, для лечения или профилактики хронического заболевания почек.

5            Конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединение в соответствии с формулой (I), раскрытое в настоящем изобретении, для лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности.

10           Конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединение в соответствии с формулой (I), раскрытое в настоящем изобретении, для лечения или профилактики гипертензии.

15           Конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединение в соответствии с формулой (I), раскрытое в настоящем изобретении, для лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма.

20           Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

25           Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики диабетической нефропатии.

30           Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики фиброза почки или сердца.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой применение соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек.

5

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой применение соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности.

10

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой применение соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики гипертензии.

15

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой применение соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма.

20

Объектом изобретения также является способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, включающий введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении.

25

Объектом изобретения также является способ лечения или профилактики диабетической нефропатии, включающий введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении.

30

Объектом изобретения также является способ лечения или профилактики фиброза почек или сердца, включающий введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, включающий введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении.

5

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой способ лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности, включающий введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении.

10

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой способ лечения или профилактики гипертензии, включающий введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении.

15

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой способ лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма, включающий введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении.

20

Воплощение настоящего изобретения представляет собой соединение, имеющее формулу (I), раскрытое в настоящем изобретении, полученное согласно любому из раскрытых способов.

25

#### Методы анализа

В данном изобретении авторы изобретения идентифицировали применение линии клеток G-402 в качестве клетки-хозяина для эктопической экспрессии (транзитной или стабильной) ферментов семейства CYP11. В частности, авторы изобретения разработали стабильные клетки G-402, эктопически экспрессирующие ферментативную активность CYP11B1 человека, CYP11B2 человека, CYP11A1 человека, CYP11B1 яванского макака или CYP11B2 яванского макака. Важно, что идентифицированная линия клеток G-402 экспрессирует кофакторы (адренодоксин и адренодоксин-редуктазу), важные для

30

активности семейства CYP11, и в данных клетках не было обнаружено релевантной ферментативной активности CYP11 (по сравнению с клетками H295R). Таким образом, линия клеток G-402 уникально подходит в качестве клетки-хозяина для эктопической экспрессии ферментов семейства CYP11.

5

Клетки G-402 могут быть получены из Американской коллекции типовых клеточных культур ATCC (CRL-1440), и исходно они были выделены из лейомиобластомы почек.

10

Экспрессионные плазмиды содержат открытую рамку считывания (ORF) либо CYP11B1, либо CYP11B2 человека/яванского макака под контролем подходящего промотора (CMV-промотора) и подходящий маркер устойчивости (неомицин). Используя стандартные методы, экспрессионную плазмиду трансфицируют в клетки G-402, а затем эти клетки отбирают на экспрессию данных маркеров устойчивости. Затем отбирают индивидуальные клеточные клоны и оценивают на проявление желаемой ферментативной активности, используя 11-дезоксикортикостерон (Cyp11B2) или 11-дезоксикортизол (Cyp11B1) в качестве субстрата.

15

20

Клетки G-402, экспрессирующие конструкции CYP11, получены, как описано выше, и поддерживались в модифицированной среде McCoy's 5a, № по каталогу ATCC 30-2007, содержащей 10% фетальную сыворотку теленка (ФСТ) и 400 мкг/мл G418 (генетицина) при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>/95% воздуха. Клеточные анализы ферментов проводили в среде DMEM/F12, содержащей 2,5% ФСТ, обработанной углем, и соответствующую концентрацию субстрата (0,3-10 мкМ 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола или кортикостерона). Для анализа ферментативной активности клетки высевали на 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 16 ч. Затем аликвоту супернатанта переносили и анализировали на концентрацию ожидаемого продукта (альдостерона для CYP11B2; кортизола для CYP11B1). Концентрации этих стероидов могут быть определены с использованием анализов HTRF от фирмы CisBio, с помощью которых определяют либо альдостерон, либо кортизол.

25

30

Ингибирование высвобождения продуцируемых стероидов можно использовать в качестве меры ингибирования соответствующего фермента тестируемыми соединениями, добавленными во время клеточного анализа фермента. Дозозависимое ингибирование ферментативной активности соединением вычисляют с помощью нанесения на график концентраций добавленного ингибитора (по оси  $x$ ) против измеренного уровня стероида/продукта (по оси  $y$ ). Затем ингибирование вычисляют путем приведения необработанных точечных данных в соответствие со следующей 4-параметрической сигмоидной функцией (модель Morgan-Mercer-Flodin (MMF)), используя метод наименьших квадратов:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

где  $A$  представляет собой максимальное значение  $y$ ,  $B$  представляет собой коэффициент  $EC_{50}$ , определенный с использованием программы XLFit,  $C$  представляет собой минимальное значение  $y$ , и  $D$  представляет собой значение наклона.

Максимальное значение  $A$  соответствует количеству стероида, продуцируемому в отсутствие ингибитора, значение  $C$  соответствует количеству стероида, обнаруживаемому при полном ингибировании фермента.

Значения  $EC_{50}$  для соединений, заявленных в данном изобретении, тестировали с помощью раскрытой системы анализа на основе G402. Ферментативную активность Сур11В2 тестировали в присутствии 1 мкМ дезоксикортикостерона и варьирующих количеств ингибиторов; ферментативную активность Сур11В1 тестировали в присутствии 1 мкМ дезоксикортизола и варьирующих количеств ингибиторов.

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
1	0,0860	4,6072
2	0,4421	7,3919
3	0,0965	3,7211
4	0,0671	1,2377
5	0,0925	4,2705
6	0,0300	1,2079
7	0,0779	0,7042
8	0,0449	0,8072
9	0,1170	4,7416

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
10	0,0260	0,8220
11	0,0127	0,2566
12	0,0357	0,1177
13	0,0543	0,8652
14	0,0550	1,0961
15	0,0682	0,9130
16	0,0193	0,1262
17	0,5967	14,0208
18	0,0586	0,5071

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
19	0,0603	0,1984
20	0,0859	1,0495
21	0,0415	0,2632
22	0,0557	0,5168
23	0,0640	0,5714
24	0,0056	0,0214
25	0,4010	
26	0,3214	8,1518
27	0,0753	0,7309

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
28	0,1035	0,7566
29	0,3184	12,9186
30	0,7512	2,0686
31	0,0502	0,3283
32	0,0468	0,5139
33	0,2100	0,4847
34	0,0316	0,2873
35	0,0188	0,1462
36	0,0140	0,1881

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
37	0,0092	0,1494
38	1,0661	8,3906
39	1,0940	10,0398
40	1,6796	10,4624
41	3,7521	6,0795
42	0,3269	7,8639
43	0,3724	
44	5,9322	16,9135
45	0,2953	

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
46	0,6978	13,8752
47	1,0252	23,2395
48	0,1413	1,1052
49	0,0496	0,1880
50	1,5035	
51	2,6789	
52	0,3822	2,4620
53	0,1204	10,7585
54	0,2121	

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
55	0,3429	9,8504
56	0,2968	13,7841
57	1,2847	7,9991
58	2,0592	
59	0,0081	0,1354
60	0,0707	0,7938
61	2,8309	
62	0,9355	
63	0,4479	4,4257

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
64	0,1268	6,3126
65	0,0973	2,3468
66	0,0069	0,0697
67	0,1021	1,2006
68	0,0067	0,1566
69	0,1537	7,5432
70	0,4595	0,3919
71	0,0902	1,5795
72	0,5883	16,4938

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
73	0,0135	0,2514
74	0,4490	
75	0,1657	2,7583
76	0,4921	13,8461
77	0,6653	12,7918
78	0,7612	1,4503
79	0,0051	0,0340
80	0,0047	0,0581
81	0,1781	2,3633

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
82	0,0789	0,5968
83	0,5896	15,7133
84	0,2251	4,8264
85	0,0596	2,8554
86	0,3767	7,7744
87	0,2507	9,3698
88	0,7614	
89	0,2715	16,8487
90	1,2312	

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
91	0,3949	
92	0,2682	11,3701
93	0,7752	14,0060
94	2,0631	
95	0,3272	10,2668
96	0,0458	0,5326
97	0,0169	0,2202
98	0,2274	6,8266
99	0,9008	7,2722

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
100	0,0172	0,4853
101	0,1042	3,5415
102	1,5376	
103	0,5639	10,9865
104	2,3394	59,7842
105	0,3817	4,4881
106	0,5158	8,5638
107	0,0635	0,7696
108	0,1626	9,7819

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
109	0,2288	1,3489
110	0,1845	1,2775
111	0,0642	0,9228
112	0,6742	11,9975
113	0,3419	1,3593
114	0,4240	12,7810
115	0,6825	13,5418
116	0,1322	5,1321
117	0,1267	0,8941

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
118	0,1229	1,2484
119	0,7219	
120	0,0247	0,2073
121	0,0071	0,0390
122	0,0423	0,1802
123	0,1220	7,7317
124	1,0695	0,2249
125	0,1213	3,3410
126	0,0379	3,5625

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
127	0,0545	0,2657
128	0,1077	4,2761
129	0,0636	3,1638
130	0,0155	0,2398
131	0,0119	0,2635
132	0,0378	0,5266
133	0,0986	1,3716
134	0,0186	0,4243
135	0,0931	0,5232

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
136	0,1022	2,6575
137	0,0101	0,1082
138	0,0162	0,1928
139	0,9532	11,1720
140	0,0118	0,0704
141	0,0405	1,3088
142	0,0802	0,9809
143	0,2579	4,4495
144	0,0237	0,1400

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
145	1,4972	1,8956
146	0,0398	0,1142
147	0,0367	0,2470
148	0,0451	0,1391
149	0,1262	1,9169
150	0,2266	5,3241
151	0,1005	3,9244
152	0,2946	11,5673
153	0,3021	14,9952

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
154	0,0747	0,1929
155	0,1315	4,0942
156	0,0439	0,3369
157	0,3520	11,1514
158	0,1823	6,0298
159	0,2090	4,4617
160	0,0361	0,4182
161	0,1014	0,3410
162	0,1866	2,0029

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
163	0,2155	3,3596
164	0,1409	0,8618
165	0,0035	0,0604
166	0,0141	0,0963
167	0,0479	0,1681
168	0,0034	0,0475
169	0,0052	0,0381
170	0,0035	0,0146
171	0,0172	0,0889

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
172	0,0223	0,1441
173	0,3340	12,2938
174	0,0258	0,2112
175	0,1051	0,6564
176	0,0098	0,0578
177	0,4116	6,3108
178	0,0542	0,4797
179	0,6196	7,7205
180	0,1233	0,8017

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
181	0,2168	1,9663
182	0,0275	0,3060
183	0,0299	0,3853
184	0,0177	0,2712
185	0,0660	0,6732
186	0,0232	0,2107
187	0,1368	2,2324
188	0,2275	4,1486
189	0,0553	0,7099

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
190	0,3279	7,3219
191	0,3944	8,5507
192	2,2023	10,3297
193	0,0201	0,2168
194	0,0203	0,2243
195	0,0373	0,4865
196	0,1775	1,0297
197	0,0468	0,5554
198	2,4539	0,9902

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
199	0,1037	0,2818
200	0,0325	0,3146
201	0,0304	0,2932
202	0,0653	0,4734
203	0,0224	0,2123
204	0,0408	0,9002
205	0,0005	0,0006
206	0,0017	0,0068
207	0,0028	0,0182

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
208	0,0021	0,0189
209	0,0009	0,0147
210	0,0186	0,1298
211	0,0044	0,0532
212	0,0084	0,0816
213	0,0391	0,2781
214	0,0636	0,3003
215	0,0296	0,1368
216	0,0381	0,3639

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
217	0,0920	0,8026
218	1,5500	14,2551
219	2,2159	17,5743
220	1,0754	
221	2,1615	10,1235
222	0,0803	0,3426
223	0,1155	1,4171
224	0,0372	0,2932
225	2,5506	

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
226	0,0534	3,4026
227	4,2089	
228	0,2634	12,3727
229	0,2038	0,7447
230	0,0070	0,1495
231	0,0233	0,4686
232	0,0266	1,3509
233	0,2705	21,5699
234	0,0445	1,5779

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
235	0,0227	0,2211
236	0,1334	4,3865
237	0,2044	3,6068
238	0,1044	5,9872
239	0,0105	0,0900
240	0,1148	3,2729
241	0,5820	
242	0,0256	0,2062
243	0,2678	3,3424

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
244	1,8627	4,6905
245	0,0011	0,0257
246	0,1023	0,5463
247	4,5758	7,4708
248		2,6463
249	3,2181	7,6048
250	4,4379	12,3402
251	5,8839	15,8337
252	0,2721	9,7643

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
253	0,5808	10,0383
254	2,1317	32,5224
255	2,8003	7,6090
256	0,7744	
257	0,0113	0,0954
258	0,0037	0,0418
259	0,0122	0,0738
260	0,4711	0,3450
261	0,0267	0,1052

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
262	0,0141	0,3002
263	0,4910	4,9268
264	0,8428	4,1868
265	0,4373	5,0201
266	0,0444	0,2756
267	1,6052	11,2653
268	1,6485	14,1758
269	0,0462	0,4253
270	0,0063	0,0279

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
271	0,0248	0,2512
272	0,0604	0,2099
273	0,0640	0,4487
274	0,1275	1,0511
275	0,7311	7,8164
276	0,2837	2,0297
277	0,0641	0,1634
278	0,0061	0,0344
279	0,6004	11,1051

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
280	1,7985	
281	0,0004	0,003
282	0,0429	0,4748
283	0,0667	0,6328
284	0,0205	0,2494
285	0,0076	0,3556
286	0,2655	3,0382
287	0,5546	6,4082

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
288	0,539	8,8668
289	0,0706	0,1856
290	0,1012	3,91
291	0,0032	0,1218
292	0,5152	36,2254
293	0,0164	0,2848
294	0,2042	9,8508
295	0,0488	0,8488
296	0,1316	4,4957

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
297	0,2072	12,784
298	0,1747	13,7042
299	0,7869	48,5358
300	0,2161	14,2793
301	0,1606	32,5099
302	0,0932	5,1857
303	0,0936	12,5809
304	0,0024	0,0781
305	0,0054	0,8598

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
306	0,0058	0,1138
307	0,3892	15,4452
308	0,3805	26,3474
309	0,016	2,4468
310	0,0165	3,9684
311	0,8134	6,4778
312	0,0482	4,008
313	0,1184	3,5436
314	0,0282	5,2254

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
315	1,0508	31,0217
316	0,0402	1,831
317	0,1088	2,6377
318	>30	
319	0,1089	5,1301
320	8,0313	
321	0,0556	3,995
322	5,1407	39,6231
323	0,0442	2,3486

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
324	2,8107	
325	0,0592	4,4874
326	1,8693	6,6127
327	1,3648	10,6987
328	0,1731	18,44
329	6,0154	11,9661
330	>30	
331	4,3466	35,0631
332	14,7777	

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
333	0,0958	5,2386
334	0,3831	34,5562
335	13,8179	
336	0,9489	29,9696
337	24,2997	
338	>30	
339	0,0545	7,9851
340	0,0883	14,1639
341	0,0321	1,6765

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
342	0,0151	0,0947
343	0,1338	4,688
344	0,0312	1,5032
345	0,0494	2,003
346	0,0263	2,571
347	0,162	22,9422
348	2,8265	36,9471
349	0,9822	15,1179
350	0,0594	3,6822

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
351	3,6617	
352	0,0965	39,4185
353	0,3963	16,1819
354	0,0122	0,3454
355	0,0153	8,1702
356	2,0005	0,7368
357	0,0982	3,224
358	0,005	0,4326
359	0,006	0,4113

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
360	0,8527	16,1218
361	0,0656	9,4139
362	0,0532	6,0869
363	0,1707	2,3291
364	0,1303	5,5675
365	0,3368	15,9004
366	0,0044	0,082
367	0,0621	5,2403
368	0,0121	0,7227

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
369	0,0403	12,4126
370	0,1955	
371	4,2585	
372	0,1	22,847
373	>30	
374	0,3541	
375	5,6207	
376	0,026	7,9592
377	0,0034	0,4478

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
378	0,2125	14,6493
379	0,0258	0,3698
380	0,0366	2,4244
381	0,0034	0,1379
382	0,0339	1,5202
383	0,021	0,7714
384	0,024	3,1595
385	0,8927	
386	0,006	0,4181

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
387	0,0922	2,8398
388	0,2717	3,9689
389	0,1154	2,9541
390	0,3159	5,4731
391	0,0297	1,452
392	0,0092	0,3266
393	0,2654	8,4296
394	0,0456	2,924
395	0,008	0,679

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
396	0,2065	5,251
397	0,2819	7,9485
398	0,2809	2,3021
399	0,3133	11,2522
400	0,0589	2,7442
401	0,3602	9,105
402	0,0342	2,2146
403	0,0317	1,9302
404	0,2977	5,4805

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
405	0,5464	35,1743
406	0,1651	3,1455
407	0,9865	20,6904
408	0,9228	14,2627
409	0,0069	0,4291
410	0,0165	1,7304
411	0,0196	0,772
412	0,0466	1,6678
413	0,0207	0,8128

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
414	0,0302	2,0382
415	0,0055	0,4838
416	0,006	0,7234
417	0,2243	9,0943
418	0,004	0,062
419	0,0091	0,122
420	0,0274	0,281
421	0,0007	0,0324
422	0,1544	11,0996

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
423	0,0637	1,0188
424	0,0062	0,1405
425	0,0562	1,2703
426	0,0121	0,5715
427	0,0024	0,0472
428	0,02	0,1054
429	0,0043	0,0577
430	0,0069	0,7375
431	0,0444	0,9117

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
432	0,0222	1,4548
433	0,0143	1,313
434	0,0066	0,2277
435	0,0088	0,256
436	0,0058	0,1582
437	0,0776	1,6426
438	0,0038	0,202
439	0,1189	6,9015
440	0,0176	1,2703

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
441	0,0166	0,9878
442	0,0056	0,4274
443	0,009	1,175
444	0,0084	0,5143
445	0,0074	0,9144
446	0,1852	0,2628
447	0,0019	0,2332
448	0,0212	1,9778
449	0,0028	0,2347

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
450	0,1219	20,1047
451	0,0389	5,3319
452	0,0268	1,7391
453	0,0051	0,8761
454	0,0066	0,062
455	0,0086	0,7169
456	0,0012	0,1056
457	0,0018	0,2975
458	0,0017	0,3511

Пример	EC <sub>50</sub> СУР11В2 человека мкМ	EC <sub>50</sub> СУР11В1 человека мкМ
459	0,0056	0,5941
460	0,0123	0,5161
461	0,004	0,3608
462	0,0326	0,7196
463	0,0471	0,9322
464	0,0028	1,6504
465	0,0669	2,2689
466	0,4666	21,2595
467	0,0288	2,1821

468	0,0528	2,6647
-----	--------	--------

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, раскрытые в настоящем изобретении, имеют значения  $EC_{50}$  (CYP11B2), составляющие от 0,000001 мкМ до 1000 мкМ, конкретные соединения  
5 имеют значения  $EC_{50}$  (CYP11B2), составляющие от 0,00005 мкМ до 500 мкМ, дополнительные конкретные соединения имеют значения  $EC_{50}$  (CYP11B2), составляющие от 0,0005 мкМ до 50 мкМ, более конкретные соединения имеют значения  $EC_{50}$  (CYP11B2), составляющие от 0,0005 мкМ до 5 мкМ. Эти результаты получены путем использования раскрытого ферментативного  
10 анализа.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств (например, в форме фармацевтических препаратов). Эти фармацевтические препараты можно  
15 вводить внутрь, как, например, перорально (например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), назально (например, в форме назальных спреев) или ректально (например, в форме суппозиториев). Тем не менее, введение можно также выполнять парентерально, как, например, внутримышечно или  
20 внутривенно (например, в форме инъекционных растворов).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно обрабатывать фармацевтически инертными, неорганическими или органическими адъювантами для получения таблеток, таблеток с покрытием,  
25 драже и твердых желатиновых капсул. Лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.д. можно использовать, например, в качестве таких адъювантов для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул.

Подходящими адъювантами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые вещества и жидкие полиолы и т.д.

5           Подходящими адъювантами для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

Подходящими адъювантами для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.д.

10          Подходящими адъювантами для суппозиторий являются, например, натуральные или отвержденные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.д.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, вещества, увеличивающие вязкость, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, корригенты, соли для варьирования осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они могут также дополнительно содержать другие терапевтически ценные вещества.

20

Дозировка может варьировать в широких пределах и будет, конечно, подобрана в соответствии с индивидуальными потребностями в каждом конкретном случае. Как правило, в случае перорального введения целесообразной будет суточная дозировка, составляющая приблизительно от 0,1 мг до 20 мг на кг массы тела, предпочтительно приблизительно от 0,5 мг до 4 мг на кг массы тела (например, приблизительно 300 мг на человека), предпочтительно разделенная на 1-3 индивидуальные дозы, которые могут состоять, например, из одинаковых количеств. Тем не менее, понятно, что приведенный выше верхний предел может быть превышен, когда это показано.

30

Согласно изобретению соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных альдостероном.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры, раскрытые в данном изобретении, являются ингибиторами CYP11B2. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры, раскрытые в данной работе, также проявляют различное ингибирование CYP11B1. Эти соединения можно применять для ингибирования CYP11B2 в комбинации с различным ингибированием CYP11B1. Такие соединения можно применять для лечения или профилактики состояний, при которых проявляется избыточное продуцирование/избыточные уровни кортизола или избыточные уровни как кортизола, так и альдостерона (например, синдрома Кушинга, пациентов с ожоговыми травмами, депрессии, посттравматических стрессовых расстройств, хронического стресса, кортикотрофных аденом, заболевания Кушинга).

Согласно изобретению соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики сердечно-сосудистых состояний (включая гипертензию и сердечную недостаточность), сосудистых состояний, эндотелиальной дисфункции, барорецепторной дисфункции, почечных состояний, печеночных состояний, фибротических заболеваний, воспалительных состояний, ретинопатии, нейропатии (такой как периферическая нейропатия), боли, инсулинопатии, отека, отежных состояний, депрессии и тому подобного.

Сердечно-сосудистые состояния включают застойную сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, аритмию, фибрилляцию предсердий, повреждения сердца, сниженную фракцию изгнания, диастолическую и систолическую дисфункцию сердца, фибриноидный некроз коронарных артерий, фиброз сердца, гипертрофическую кардиомиопатию, нарушенную податливость артериальных стенок, нарушенное диастолическое наполнение, ишемию, гипертрофию левого желудочка, фиброз миокарда и сосудов, инфаркт миокарда, некротические повреждения миокарда, сердечные аритмии, предотвращение внезапной сердечной смерти, рестеноз, удар, повреждение сосудов.

Почечные состояния включают острую и хроническую почечную недостаточность, нефропатию, почечное заболевание конечной стадии, диабетическую нефропатию, сниженный клиренс креатинина, сниженную  
5 скорость клубочковой фильтрации, расширение сетчатого мезангиального матрикса со значительным содержанием или без значительного содержания паренхиматозных клеток, очаговый тромбоз клубочковых капилляров, глобальный фибриноидный рестеноз, гломерулосклероз, ишемические повреждения, злокачественный нефросклероз (такой как ишемическая  
10 ретракция, микроальбуминурия, протеинурия, сниженное кровообращение почек, почечная артериопатия, набухание и пролиферация интракапиллярных (эндотелиальных и мезангиальных) и/или экстракапиллярных клеток (серповидных клеток).

15 Почечные состояния также включают гломерулонефрит (такой как диффузный пролиферативный, фокальный пролиферативный, мезангиальный пролиферативный, мембранопротеративный, мембранозный гломерулонефрит минимальных изменений), волчаночный нефрит, неиммунные аномалии базальной мембраны (такие как синдром Альпорта), фиброз и  
20 гломерулосклероз почки (такой как узелковый или общий и фокально-сегментарный гломерулосклероз).

Печеночные состояния включают, но не ограничены ими, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, асциты печени, застойную  
25 гепатопатию и тому подобное.

Сосудистые состояния включают, но не ограничены ими, тромботическое сосудистое заболевание (такое как пристеночный фибриноидный некроз, экстравазация и фрагментация эритроцитов и люминальный и/или пристеночный  
30 тромбоз), пролиферативную артериопатию (такую как набухшие миоинтимальные клетки, окруженные муцинозным внеклеточным матриксом, и узловатое утолщение), атеросклероз, сниженную податливость стенок сосудов

(такую как ригидность, сниженная податливость желудочков и сниженная податливость стенок сосудов), эндотелиальную дисфункцию и тому подобное.

5 Воспалительные состояния включают, но не ограничены ими, артрит (например, остеоартрит), воспалительные заболевания дыхательных путей (например, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ)) и тому подобное.

Боль включает, но не ограничена ею, острую боль, хроническую боль (например, артралгию) и тому подобное.

10 Отек включает, но не ограничен им, отек периферической ткани, застойную гепатопатию, асциты печени, селезеночный застой, застой дыхательных путей или легких и тому подобное.

15 Инсулинопатии включают, но не ограничены ими, резистентность к инсулину, сахарный диабет типа I, сахарный диабет типа II, чувствительность к глюкозе, преддиабетическое состояние, преддиабет, синдром X и тому подобное.

20 Фибротические заболевания включают, но не ограничены ими, фиброз миокарда и интратрениальный фиброз, ренальный интерстициальный фиброз и фиброз печени.

25 Кроме того, соединения, имеющие формулу (I), или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры, раскрытые в настоящем изобретении, можно также применять для лечения или профилактики сердечно-сосудистого состояния, выбранного из группы, состоящей из гипертензии, сердечной недостаточности (в частности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда), гипертрофии левого желудочка и удара.

30 В другом воплощении изобретения сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

В конкретном воплощении изобретения сердечно-сосудистое состояние представляет собой устойчивую к лечению гипертензию.

В другом воплощении изобретения сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность.

5 В другом воплощении изобретения сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертрофию левого желудочка.

В другом воплощении изобретения сердечно-сосудистое состояние представляет собой застойную сердечную недостаточность, более конкретно у  
10 пациентов с сохраненной фракцией изгнания левого желудочка.

В другом воплощении изобретения сердечно-сосудистое состояние представляет собой удар.

15 В другом воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики почечного состояния.

В другом воплощении изобретения почечное состояние представляет  
20 собой нефропатию.

В другом воплощении изобретения почечное состояние представляет собой аутоиммунный гломерулонефрит.

25 В другом воплощении изобретения хроническое заболевание почек представляет собой диабетическую нефропатию.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой фиброз почки или сердца.

30

В другом воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики сахарного диабета типа II.

В другом воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики сахарного диабета типа I.

5

В другом воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики диабетической ретинопатии.

10 Далее изобретение проиллюстрировано Примерами, не имеющими ограничивающего характера.

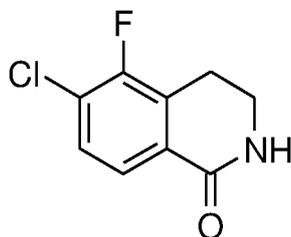
В случае получения препаративных примеров в виде смеси энантиомеров чистые энантиомеры можно разделить способами, раскрытыми в данном изобретении, или способами, известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хиральная хроматография или кристаллизация.

#### ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 Все примеры и промежуточные соединения были получены в атмосфере аргона, если не указано иное.

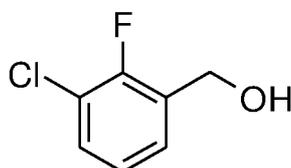
Промежуточное соединение A-1

6-Хлор-5-фтор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



25

[A] (3-Хлор-2-фтор-фенил)-метанол



К раствору 2-фтор-3-хлор-бензальдегида (4,74 г, 30 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (1,48 г, 40 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего разбавляли ДХМ. Органический слой промывали водой и рассолом.

5 Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта без дополнительной очистки (4,8 г, 100%). МС: 161,0 (M+H)<sup>+</sup>.

[B] 1-Бромметил-3-хлор-2-фтор-бензол



10

К раствору (3-хлор-2-фтор-фенил)-метанола (3,2 г, 20 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям  $\text{PBr}_3$  (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 1 часа, после чего гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывали

15 рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта без дополнительной очистки (4,1 г, 92%). МС: 223,2 (M+H)<sup>+</sup>.

[C] (3-Хлор-2-фтор-фенил)-ацетонитрил



20

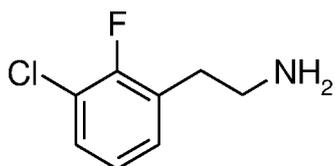
К раствору 1-хлор-3-бромметил-2-фтор-бензола (2,22 г, 10 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 мл) добавляли триметилсилилцианид (1,5 мл) и TBAF (1 М в ТГФ, 12 ммоль, 12 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при температуре образования флегмы в течение 30 мин. После охлаждения до

25 комнатной температуры летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Затем органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и

концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (1,48 г, 88%). МС: 170,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5

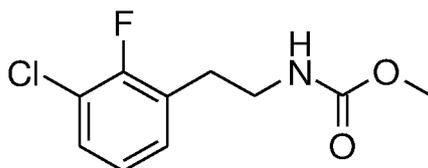
## [D] 2-(3-Хлор-2-фтор-фенил)-этиламин



К раствору (3-хлор-2-фтор-фенил)-ацетонитрила (1,48 г, 8,8 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли по каплям раствор борана (20 мл, 1 М в ТГФ). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при температуре образования флегмы в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли MeOH, и смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 30 мин. После удаления летучих веществ при пониженном давлении был получен желаемый продукт, указанный в заголовке (1,30 г, 90%), в виде масла. МС: 174,0 (M+H)<sup>+</sup>.

15

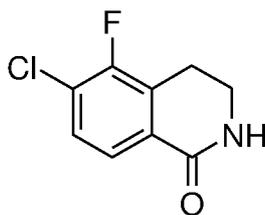
## [E] [2-(3-Хлор-2-фтор-фенил)-этиламин]-карбаминовой кислоты метиловый эфир



К раствору 2-(3-хлор-2-фтор-фенил)-этиламина (1,30 г, 7,9 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мл) добавляли по каплям метилхлорформиат (1,04 г, 11 ммоль) и Et<sub>3</sub>N при 5°C при энергичном перемешивании. Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь налили в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 25 мл). Органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O (2x 25 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением конечного продукта без очистки (1,78 г, 98%). МС: 232,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25

## [F] 6-Хлор-5-фтор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

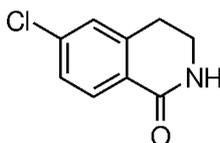


[2-(3-Хлор-2-фтор-фенил)-этиламин]-карбаминовой кислоты метиловый эфир (890 мг, 3,85 ммоль) и полифосфорную кислоту (15 мл) добавляли в круглодонную колбу на 1 л, оборудованную магнитной мешалкой и обратным
   
 5 холодильником. Реакционную смесь нагревали в масляной бане при 140-160°C в течение 2 часов, поддерживая при этом энергичное перемешивание. Затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и наливали в H<sub>2</sub>O (100 мл). После экстракции EtOAc органический слой промывали рассолом,
   
 10 высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением желтоватого масла, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (30 мг, 4%). МС: 200,1 (M+H)<sup>+</sup>.

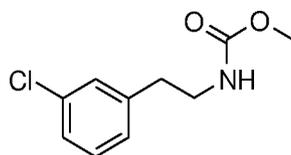
#### Промежуточное соединение А-2

15

6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



[A] [2-(3-Хлор-фенил)-этил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир

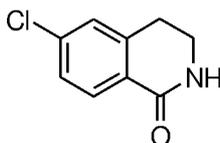


20

При 0°C метилхлорформиат (4,6 г, 48 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(3-хлор-фенил)-этиламина (5,0 г, 32 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (6,4 г, 64 ммоль) в ДХМ (100 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Органический слой промывали водой (3 x 30 мл), 1 н. HCl (20 мл) и рассолом (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

фильтровали и концентрировали в вакууме. После высушивания в вакууме получили соединение, указанное в заголовке (6,49 г, 95%), в виде белого твердого вещества. МС: 214,1 (M+H<sup>+</sup>).

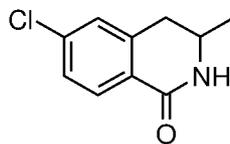
5

[B] 6-Хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

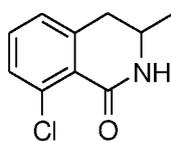
Под защитой N<sub>2</sub> смесь [2-(3-хлор-фенил)-этил]-карбаминовой кислоты метилового эфира (5,0 г, 23,4 ммоль) и ПФК (полифосфорной кислоты) (20 г) в круглодонной колбе на 250 мл энергично перемешивали при 120°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали ледяной водой и водным раствором аммиака для доведения рН до 8. Затем смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После удаления растворителя при пониженном давлении полученный сырой продукт дополнительно промывали этиловым эфиром с получением соединения, указанного в заголовке (1,66 г, 39%), в виде белого твердого вещества. МС: 182,0 (M+H<sup>+</sup>).

20

Промежуточное соединение А-3-1

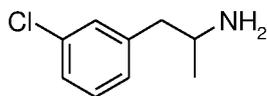
6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

Промежуточное соединение А-3-2

8-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

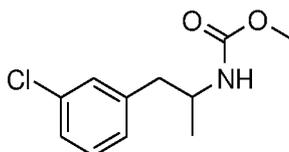
25

## [A] 2-(3-Хлор-фенил)-1-метил-этиламин



К раствору 3-хлорбензилмагния хлорида (0,1 моль) в безводном эфире (100 мл) (получен из 3-хлорбензилхлорида (16,1 г, 0,1 моль) и магниевой стружки (2,4 г, 0,1 моль) в безводном эфире (100 мл)) добавляли по каплям безводный ацетонитрил (4,1 г, 0,1 моль) при комнатной температуре. Когда реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов, ее охлаждали до 0°C с последующим добавлением ТГФ (50 мл). Затем в описанную выше реакционную смесь осторожно добавляли алюмогидрид лития (4,2 г, 0,1 моль), и смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 3 часов. Для гашения реакционной смеси добавляли ледяную воду. После распределения между эфиром и H<sub>2</sub>O отделенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем в результате разделения колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 180 г, 5% метанол в ДХМ) получили соединение, указанное в заголовке, в виде желтоватого масла (1,9 г, 11%). МС: 170,1 (M+H<sup>+</sup>).

## [B] [2-(3-Хлор-фенил)-1-метил-этил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир



При 0°C метилхлорформиат (0,67 г, 7,1 ммоль) добавляли по каплям к смеси 2-(3-хлор-фенил)-1-метил-этиламина (1,0 г, 5,9 ммоль) и карбоната калия (1,63 г, 11,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования и выпаривания летучих веществ сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, 50% гексан в дихлорметане) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (1,2 г, 90%). МС: 228,1 (M+H<sup>+</sup>).

[C] 6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он и 8-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

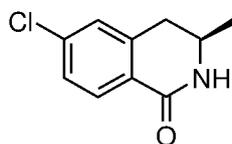


Под защитой  $N_2$  смесь [2-(3-хлор-фенил)-1-метил-этил]-карбаминовой  
 5 кислоты метилового эфира (1,2 г, 5,3 ммоль) и ПФК (полифосфорной кислоты) (10 г) в круглодонной колбе на 100 мл перемешивали при 120°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали ледяной водой и водным раствором аммиака для доведения pH до 8. Затем смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали  
 10 рассолом, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт дополнительно промывали эфиром с получением 6-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она (0,27 г, 26%) (промежуточное соединение А-3-1) в виде белого твердого вещества. МС: 196,1 ( $M+H^+$ ). Эфирный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и  
 15 очищали флэш-хроматографией с получением 8-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она (промежуточное соединение А-3-2) (54 мг, 5,2%) в виде белого твердого вещества. МС: 196,1 ( $M+H^+$ ).

Промежуточное соединение А-3-1а

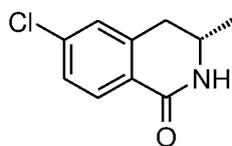
20

(R)-6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



Промежуточное соединение А-3-1b

(S)-6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

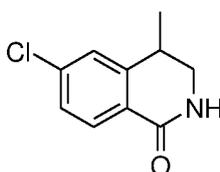


25

В результате хирального разделения 6-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она с помощью ВЭЖХ (0,4 г, 2,05 ммоль, промежуточное соединение А-3-1) получили оба соединения: (R)-6-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (0,15 г, 37,5%) и (S)-6-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (0,12 г, 30%) в виде белых твердых веществ. МС: 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

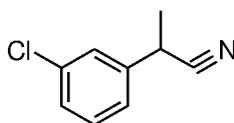
Промежуточное соединение А-4

6-Хлор-4-метил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



10

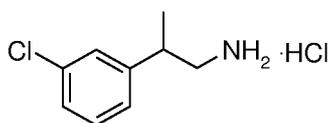
[A] 2-(3-Хлор-фенил)-пропионитрил



К раствору 3-хлорбензилнитрила (15,2 г, 0,1 моль) в ТГФ (300 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (100 мл, 1 М в ТГФ, 0,1 моль) при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 1 часа добавляли по каплям йодметан (14,2 г, 0,1 моль). После дополнительного перемешивания при -78°C в течение 1 часа и последующего подогрева до комнатной температуры в течение 2 часов реакционную смесь гасили водой и экстрагировали эфиром. Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем в результате разделения колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 180 г, от 1% до 4% эфир в гексане) получили соединение, указанное в заголовке, в виде масла (7,3 г, 44%).

20

[B] 2-(3-Хлор-фенил)-пропиламина гидрохлорид



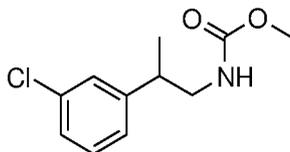
25

К раствору 2-(3-хлор-фенил)-пропионитрила (5,0 г, 30,2 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (45 мл, 45,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляли этанол (10 мл); после перемешивания при

5 комнатной температуре в течение 20 мин добавляли раствор HCl в эфире (2 M, 12,5 мл). После перемешивания еще в течение 1 часа добавляли воду, чтобы вызвать осаждение продукта. Белое твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (3,6 г, 70%). МС (для свободного амина): 170,1 (M+H<sup>+</sup>).

10

[C] [2-(3-Хлор-фенил)-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир

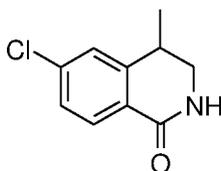


К раствору 2-(3-хлор-фенил)-этиламина гидрохлорида (6,22 г, 30,2 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (6,1 г, 60,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям метилхлорформиат

15 (4,28 г, 45 ммоль) при 0°C, и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем реакционную смесь промывали водой (3 x 10 мл), 1 н. HCl (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток высушивали в вакууме с получением

20 соединения, указанного в заголовке (5,5 г, 80%), в виде желтого масла. МС: 228,1 (M+H<sup>+</sup>).

[D] [6-Хлор-4-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

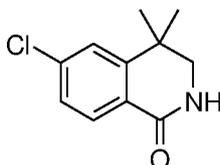


25 Под защитой N<sub>2</sub> смесь [2-(3-хлор-фенил)-пропил]-карбаминовой кислоты метилового эфира (3,0 г, 13,2 ммоль) и ПФК (полифосфорной кислоты) (10 г) в колбе на 100 мл перемешивали при 120°C в течение 2 часов. После охлаждения

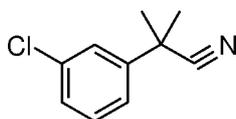
до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали ледяной водой и водным раствором аммиака для доведения pH до 8. Смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся сырой продукт дополнительно промывали эфиром с получением соединения, указанного в заголовке (0,52 г, 20%), в виде белого твердого вещества. МС: 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение А-5

10 6-Хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



[A] 2-(3-Хлор-фенил)-2-метил-пропионитрил

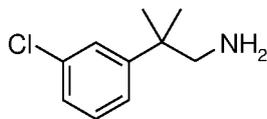


15 К раствору 3-хлорбензилнитрила (15,2 г, 0,1 моль) в ДМФ (100 мл) при 0°C добавляли порциями гидрид натрия (6,0 г, 0,15 моль). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 часов добавляли по каплям йодметан (14,2 г, 0,1 моль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 2 часов, после чего гасили водой. Смесь

20 экстрагировали эфиром и H<sub>2</sub>O, органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 180 г, от 1% до 4% эфир в гексане) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде масла (6,4 г, 36%).

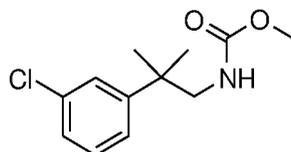
25

[B] 2-(3-Хлор-фенил)-2-метил-пропиламин



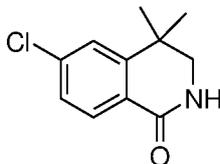
К раствору 2-(3-хлор-фенил)-2-метил-пропионитрила (6,4 г, 35,7 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (71,3 мл, 71,3 ммоль), и полученную в результате смесь нагревали до образования флегмы в течение 5 часов. После охлаждения до 0°C водный раствор HCl (2 М, 10 мл) добавляли по каплям для гашения реакционной смеси. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением твердого остатка, который обрабатывали водным раствором аммиака (6 М в H<sub>2</sub>O). После экстракции этилацетатом органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 180 г, 5% метанол в дихлорметане) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде масла (2,8 г, 43%). МС: 184,1 (M+H<sup>+</sup>).

15 [C] [2-(3-Хлор-фенил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир



К раствору 2-(3-хлор-фенил)-2-метил-пропиламина (1,4 г, 7,63 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,54 г, 15,26 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям метилхлорформиат (1,08 г, 11,4 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем реакционную смесь промывали водой (3x 10 мл), 1 н. HCl (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (1,84 г, 100%), в виде желтого масла. МС: 242,1 (M+H<sup>+</sup>).

[D] 6-Хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



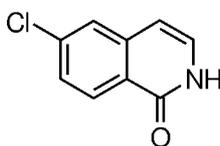
Под защитой  $N_2$  смесь [2-(3-хлор-фенил)-2-метил-пропил]-карбаминовой кислоты метилового эфира (1,84 г, 7,63 ммоль) и ПФК (полифосфорной кислоты) (8 г) в круглодонной колбе на 100 мл перемешивали при  $120^\circ C$  в течение 2 часов.

5 После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали ледяной водой и водным раствором аммиака для доведения pH до 8. После экстракции этилацетатом органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся сырой продукт дополнительно промывали эфиром с получением соединения,

10 указанного в заголовке (0,32 г, 20%), в виде белого твердого вещества. МС: 210,1 ( $M+H^+$ ).

#### Промежуточное соединение А-6

##### 6-Хлор-2H-изохинолин-1-он



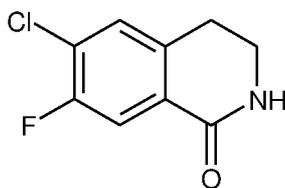
15 Смесь 6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (181,5 мг, 1 ммоль, промежуточное соединение А-2) и DDQ (227 мг, 1 ммоль) в диоксане (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным

20 раствором  $NaHCO_3$ , а затем экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Органические слои высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (108 мг, 60%), в виде белого твердого вещества. МС:

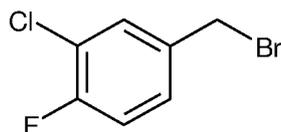
25 180,0 ( $M+H^+$ ).

#### Промежуточное соединение А-7

##### 6-Хлор-7-фтор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

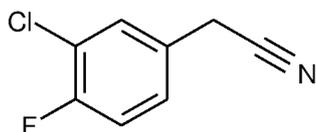


[A] 4-Бромметил-2-хлор-1-фтор-бензол



- К раствору (3-хлор-4-фтор-фенил)-метанола (4,3 г, 26,8 ммоль) в ДХМ (20  
 5 мл) добавляли  $PBr_3$  (1 мл) при  $0^\circ C$ . Полученную в результате смесь  
 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего ее  
 гасили насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$ . Органический раствор  
 промывали водой, рассолом, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$  и  
 концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (3,7 г, 61,9%).  
 10 Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии без  
 дополнительной очистки.

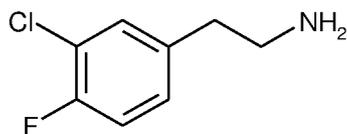
[B] (3-Хлор-4-фтор-фенил)-ацетонитрил



- К раствору 4-бромметил-2-хлор-1-фтор-бензола (3,7 г, 16,5 ммоль) в  
 15  $CH_3CN$  (30 мл) добавляли триметилсилилцианид (2,1 мл) и TBAF (4,8 г, 18,4  
 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при кипячении с обратным  
 холодильником в течение 30 мин. После охлаждения смеси до комнатной  
 температуры ее экстрагировали  $EtOAc$ . Органический слой промывали рассолом,  
 20 высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме  
 с получением сырого продукта, который очищали колоночной флэш-  
 хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в  
 заголовке (1,7 г, 60,7%) в виде масла.

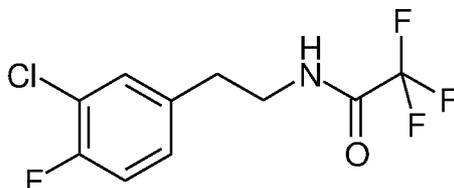
25

[C] 2-(3-Хлор-4-фтор-фенил)-этиламин



К раствору (3-хлор-4-фтор-фенил)-ацетонитрила (1 г, 5,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) медленно добавляли  $\text{NH}_3$ -ТГФ (8,26 мл). После добавления реакционную смесь нагревали до образования флегмы в течение 3 часов. MeOH добавляли для гашения реакционной смеси, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт сначала растворяли в водном растворе HCl (30 мл), и примеси удаляли экстракцией EtOAc (2x 30 мл). pH водного раствора доводили до 8, используя  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , а затем смесь экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Затем объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (570 мг, 55,8%), в виде масла.

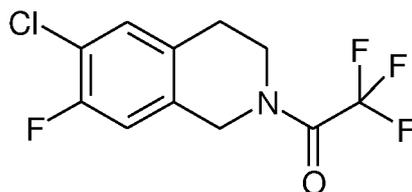
[D] *N*-[2-(3-Хлор-4-фтор-фенил)-этил]-2,2,2-трифтор-ацетамид



К раствору 2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-этиламина (570 мг, 3,3 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (761 мг, 3,6 ммоль) при  $5^\circ\text{C}$  и при энергичном перемешивании. Затем раствору давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего его наливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2x 25 мл). Органический слой промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (2x 25 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (700 мг, 78,6%), в виде белого твердого вещества. Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

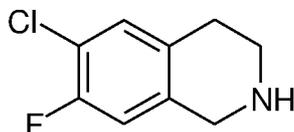
25

[E] 1-(6-Хлор-7-фтор-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-2,2,2-трифтор-этанон



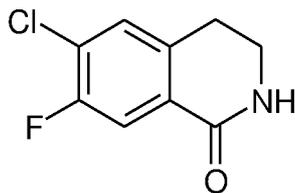
N-[2-(3-Хлор-4-фтор-фенил)-этил]-2,2,2-трифтор-ацетамид (400 мг, 1,48 ммоль) и параформальдегид (89 мг, 2,96 ммоль) последовательно добавляли при 0°C к раствору уксусной кислоты (3 мл) в серной кислоте (2 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 16 часов прозрачный бесцветный раствор наливали в ледяную воду (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x 30 мл), и органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), H<sub>2</sub>O (2x 25 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, указанного в заголовке, вместе с региоизомером (400 мг) в виде белого твердого вещества.

[F] 6-Хлор-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин



К раствору 1-(6-хлор-7-фтор-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанона (400 мг) в MeOH (15 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (572 мг, 4 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего ее подкисляли HCl (1 н.) до pH 8. Затем смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали H<sub>2</sub>O (2 x 25 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, указанного в заголовке, вместе с региоизомером (170 мг). Затем в результате разделения препаративной ТСХ (30% EtOAc (ЭА) в петролейном эфире (ПЭ)) получили желаемое соединение, указанное в заголовке (130 мг), в виде белого твердого вещества.

[G] 6-Хлор-7-фтор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

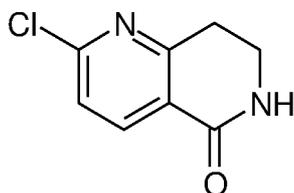


Смесь 6-хлор-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина (130 мг, 0,7 ммоль), бромида калия (83,5 мг, 0,7 ммоль) и йодозобензола (0,46 г, 2,1 ммоль) в воде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Затем в результате разделения колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, 30% EtOAc в гексане) получили соединение, указанное в заголовке (58 мг, 41%), в виде белого твердого вещества.

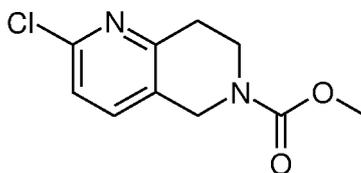
10

## Промежуточное соединение A-8

## 2-Хлор-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он



15 [A] 2-Хлор-7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридине-6-карбоновой кислоты метиловый эфир

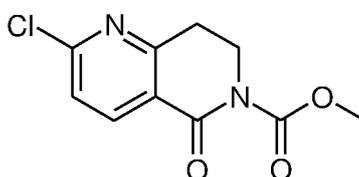


К раствору 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-[1,6]нафтиридина гидрохлорида (1,54 г, 7,5 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (3,1 мл, 22 ммоль). После добавления и перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением метилхлорформиата (0,85 мл, 11 ммоль). Затем полученной в результате реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем ее промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом.

20

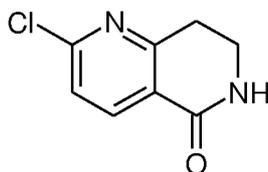
Органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Затем в результате разделения колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, 30% EtOAc в гексане) получили соединение, указанное в заголовке (1,53 г, 90%), в виде белого  
 5 твердого вещества. МС: 227,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[B] 2-Хлор-5-оксо-7,8-дигидро-5*H*-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир



10 2-Хлор-7,8-дигидро-5*H*-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир (226,7 мг, 1 ммоль) растворяли в  $\text{CCl}_4$  (3,57 мл) и MeCN (0,357 мл) при комнатной температуре, после чего добавляли  $\text{NaIO}_4$  (0,643 г) в 1 мл  $\text{H}_2\text{O}$  с последующим добавлением гидрата  $\text{RuCl}_3$  (62,2 мг). Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После  
 15 разбавления ДХМ смесь фильтровали через целлит, и фильтрационный кек промывали три раза ДХМ. Объединенный органический раствор концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Затем в результате разделения колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, 20% EtOAc в гексане) получили соединение, указанное в заголовке (143 мг, 60%) в виде  
 20 белого твердого вещества. МС: 241,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[C] 2-Хлор-7,8-дигидро-6*H*-[1,6]нафтиридин-5-он

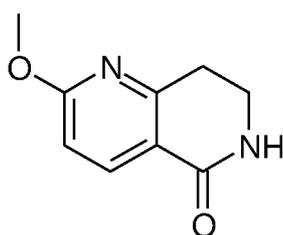


Смесь 2-хлор-5-оксо-7,8-дигидро-5*H*-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой  
 25 кислоты метилового эфира (60 мг, 0,25 ммоль) и метилата натрия (40 мг, 0,75 ммоль) в 2 мл 1,4-диоксана подвергали микроволновой реакции при  $110^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. После удаления 1,4-диоксана остаток растворяли в ДХМ, и

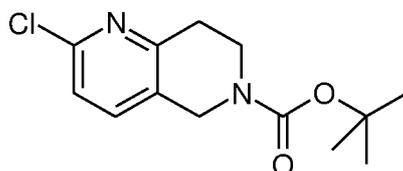
раствор ДХМ промывали водой и рассолом. Затем органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Затем в результате разделения препаративной ТСХ (30% EtOAc в гексане) получили соединение, указанное в заголовке (28 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. МС: 183,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Промежуточное соединение А-9

2-Метокси-7,8-дигидро-6*H*-[1,6]нафтиридин-5-он

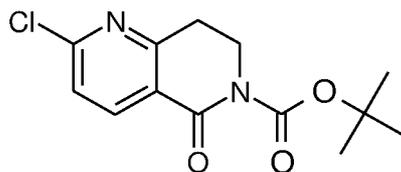


10 [А] 2-Хлор-7,8-дигидро-5*H*-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



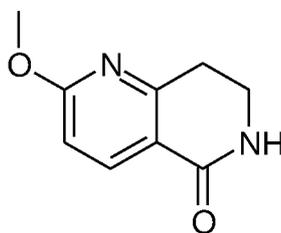
К раствору 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-[1,6]нафтиридина гидрохлорида (1,54 г, 7,5 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 мл, 15 ммоль). После добавления и перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  с последующим добавлением  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (1,88 г, 8,63 ммоль). Затем полученной в результате реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем ее промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и рассолом. Органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (1,87 г, 93%) в виде белого твердого вещества. МС: 269,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

25 [В] 2-Хлор-5-оксо-7,8-дигидро-5*H*-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений А-8 [В], использовали 2-хлор-7,8-дигидро-5*H*-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 283,1 (M+H<sup>+</sup>).

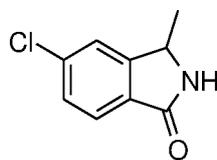
[С] 2-Метокси-7,8-дигидро-6*H*-[1,6]нафтиридин-5-он



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений А-8 [С], использовали 2-хлор-5-оксо-7,8-дигидро-5*H*-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 179,2 (M+H<sup>+</sup>).

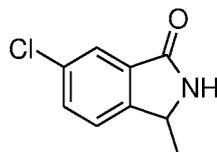
Промежуточное соединение А-10

15 5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



Промежуточное соединение А-11

6-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



[A] 5-Хлор-3-гидрокси-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 6-хлор-3-гидрокси-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



5 К раствору 5-хлор-изоиндол-1,3-диона (3,63 г, 20 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли по каплям метилмагния хлорид (3 М в ТГФ, 20 мл) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов, после чего ее гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. После экстракции ДХМ органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
10 фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, содержащего смесь двух региоизомеров (3,95 г, 100%). МС: 198,1 (M+H<sup>+</sup>).

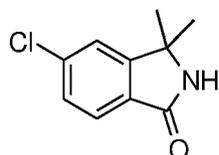
[B] 5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 6-хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



15 Под защитой N<sub>2</sub> триэтилсилан (23 г, 200 ммоль) и эфират трифторбора (8,51 г, 60 ммоль) последовательно добавляли при -15°C к смеси 5-хлор-3-гидрокси-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она и 6-хлор-3-гидрокси-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (3,95 г, 20 ммоль) в сухом ДХМ (100 мл). После этого  
20 реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Затем смесь экстрагировали ДХМ, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырой смеси продуктов. Два региоизомера разделяли с помощью препаративной  
25 ВЭЖХ с получением соединений, указанных в заголовке, 5-хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (0,4 г, 11%) и 6-хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (0,35 г, 9,6%) в виде белых твердых веществ. МС: 182,0 (M+H<sup>+</sup>).

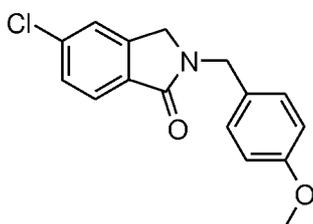
## Промежуточное соединение А-12

## 5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



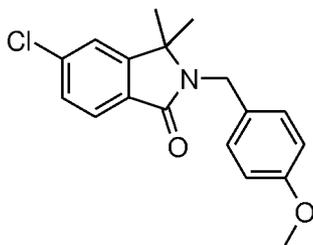
5

## [A] 5-Хлор-2-(4-метокси-бензил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



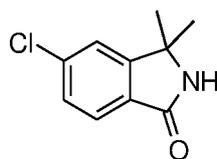
Бис(триметилсилил) амид натрия (2 мл, 2 М в ТГФ, 2 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к раствору 5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (0,34 г, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляли по каплям 1-бромметил-4-метокси-бензол (0,52 г, 2,6 ммоль). Полученной в результате реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 48 часов, после чего ее гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. После экстракции EtOAc органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (0,6 г, 100%) в виде желтого масла. МС: 288,0 (M+H<sup>+</sup>). Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

## 20 [B] 5-Хлор-2-(4-метокси-бензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



К раствору 5-хлор-2-(4-метокси-бензил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (0,6 г, 2,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,17 г, 4,2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате  
 5 реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли йодметан (0,60 г, 4,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь гасили рассолом и экстрагировали EtOAc. Затем органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 14 г, от  
 10 5% до 20% этилацетат в ДХМ). Соединение, указанное в заголовке, было получено (0,38 г, 57%) в виде белого твердого вещества. МС: 316,2 (M+H<sup>+</sup>).

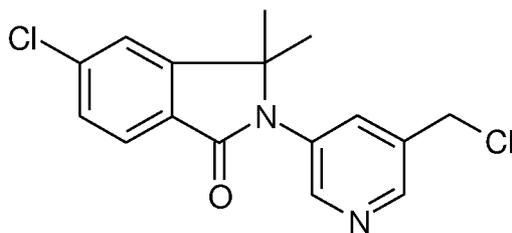
[C] 5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



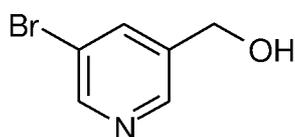
15 Раствор 5-хлор-2-(4-метокси-бензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (0,38 г, 1,2 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) нагревали до образования флегмы в течение 20 часов. После удаления трифторуксусной кислоты при пониженном давлении сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 14 г, от 5% до 50% этилацетат в ДХМ) с получением  
 20 соединения, указанного в заголовке (0,20 г, 85%), в виде белого твердого вещества. МС: 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение А-12-1

5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

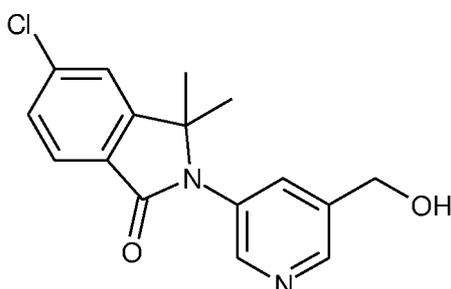


## [A] (5-Бром-пиридин-3-ил)-метанол



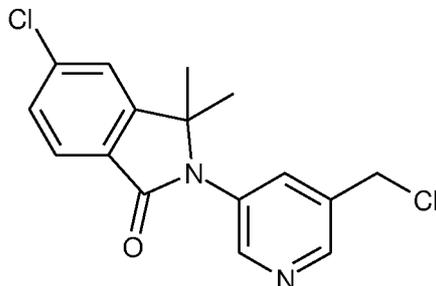
Боргидрид натрия (2,2 г, 59,1 ммоль) добавляли к суспензии 5-бром-пиридин-3-карбальдегида (10,0 г, 53,7 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C. Смесь  
 5 перемешивали при 0°C в течение 1 часа, после чего ее гасили добавлением воды (5,0 мл). В результате выпаривания растворителя получили светло-желтоватое масло, которое повторно растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке  
 10 (9,6 г, 95%) в виде бесцветного масла. МС: 188,0 и 190,0 (M+H<sup>+</sup>).

## [B] 5-Хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



В герметичной пробирке на 25 мл (5-бром-пиридин-3-ил)-метанол (900 мг, 4,8 ммоль), 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение A-12 [C], 858 мг, 4,4 ммоль), CuI (200 мг, 1,1 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 г, 9,2 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0,4 мл, 3,2 ммоль) растворяли в диоксане (8,0 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при  
 15 150°C в течение 3 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 125 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 30-100% EtOAc-гексан) с получением соединения, указанного в  
 20 заголовке (1,2 г, 90%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 303,2 (M+H<sup>+</sup>).

[C] 5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

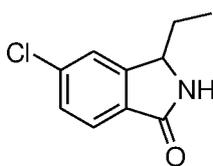


Тионилхлорид (1,4 мл, 19,0 ммоль) медленно добавляли при 0°C к  
 5 раствору 5-хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-  
 изоиндол-1-она (1,14 г, 3,8 ммоль) в ДХМ (50 мл). После добавления  
 реакцию смесь перемешивали при 2-5°C в течение 2 часов, после чего ее  
 наливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали  
 EtOAc (2 x 150 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над  
 10 безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением  
 сырого продукта (1,42 г, 92%) в виде светло-желтоватого твердого вещества. MS:  
 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

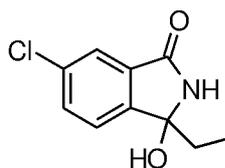
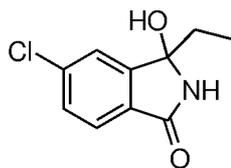
Промежуточное соединение А-13

15

5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



[A] 5-Хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 6-хлор-3-этил-3-  
 гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

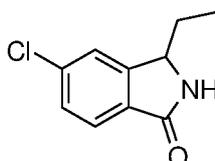


20

К раствору 5-хлор-изоиндол-1,3-диона (5,0 г, 27,5 ммоль) в ДХМ (200 мл)  
 добавляли по каплям этилмагния хлорид (2 М в ТГФ, 41,3 мл) при 0°C. После

добавления смеси давали перемешиваться при 0°C в течение 3 часов, после чего ее гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. После экстракции ДХМ органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, содержащего смесь двух региоизомеров (5,82 г, 100%). МС: 212,0 (M+H<sup>+</sup>).

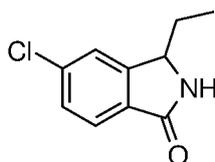
[B] 5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



Под защитой N<sub>2</sub> триэтилсилан (19,3 г, 166 ммоль) и ТФУ (20 мл) последовательно добавляли к смеси 5-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-она и 6-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (3,52 г, 16,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырой смеси продуктов. Желаемый региоизомер, 5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он, был получен путем разделения препаративной ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (0,65 г, 20%). МС: 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение А-13-1

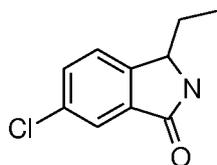
5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



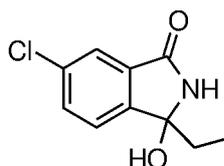
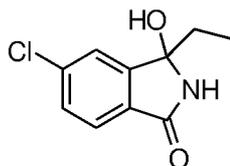
25

Промежуточное соединение А-13-2

6-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

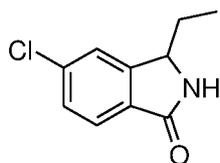


[A] 5-Хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 6-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

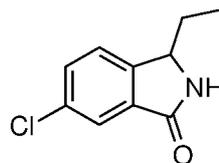


- 5 К раствору 5-хлор-изоиндол-1,3-диона (5,0 г, 27,5 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли по каплям этилмагния хлорид (2 М в ТГФ, 41,3 мл) при 0°C. После добавления смеси давали перемешиваться при 0°C в течение 3 часов, после чего ее гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. После экстракции ДХМ органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
10 фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, содержащего смесь двух региоизомеров (5,82 г, 100%). МС: 212,0 (M+H<sup>+</sup>).

[B] 5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 6-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



и

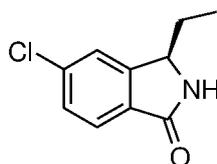


- 15 Под защитой N<sub>2</sub> триэтилсилан (19,3 г, 166 ммоль) и ТФУ (20 мл) последовательно добавляли к смеси 5-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 6-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (3,52 г, 16,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2  
20 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырой смеси продуктов. Оба продукта, 5-хлор-3-этил-2,3-

дигидро-изоиндол-1-он (0,65 г, 20%), МС: 196,1 (M+H<sup>+</sup>) и 6-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (0,62 г, 19%), МС: 196,1 (M+H<sup>+</sup>) были получены путем разделения препаративной ВЭЖХ в виде белых твердых веществ.

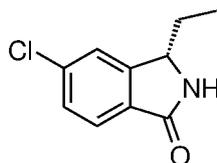
5

Промежуточное соединение А-13-1а  
(R или S)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



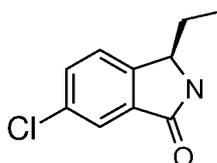
10

Промежуточное соединение А-13-1b  
(S или R)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

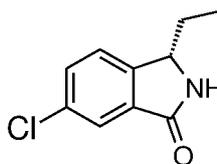


15

Промежуточное соединение А-13-2а  
(R или S)-6-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



Промежуточное соединение А-13-2b  
(S или R)-6-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



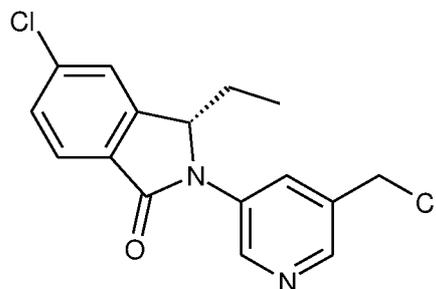
20

Смесь 5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она и 6-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она подвергали разделению с помощью сверхкритической

жидкостной хроматографии (СЖХ) (IC 250 мм x 50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: сверхкритический CO<sub>2</sub>, В: IPA (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), А:В = 60:40 при 140 мл/мин) с получением (R или S)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (промежуточного соединения А-13-1а) и (S или R)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она в качестве одной пары энантиомеров и (R или S)-6-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она и (S или R)-6-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она в качестве другой пары энантиомеров.

#### Промежуточное соединение А-13-3

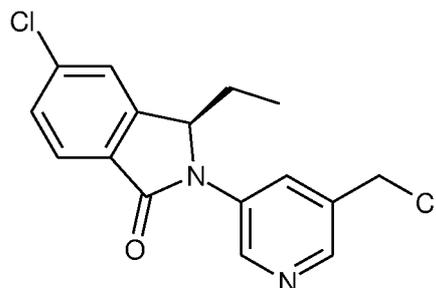
10 (S или R)-5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, использовали (S или R)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он для получения соединения, указанного в заголовке, в виде желтоватого масла. МС: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение А-13-4

20 (R или S)-5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, использовали (R или S)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-

1-он для получения соединения, указанного в заголовке, в виде желтоватого масла. МС: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

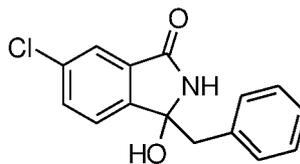
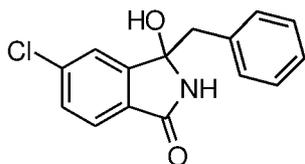
Промежуточное соединение А-14

5

3-Бензил-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



[А] 3-Бензил-5-хлор-3-гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-бензил-6-хлор-3-гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



10

К раствору 5-хлор-изоиндол-1,3-диона (3,63 г, 20 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли по каплям бензилмагния хлорид (2 М в ТГФ, 30 мл) при 0°C. После добавления реакционной смеси давали перемешиваться при 0°C в течение 3 часов, после чего ее гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. После экстракции ДХМ органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта содержащего смесь двух региоизомеров (5,47 г, 100%). МС: 274,1 (M+H<sup>+</sup>).

20

[В] 3-Бензил-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

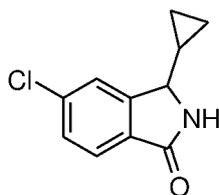


Под защитой N<sub>2</sub> триэтилсилан (23 г, 200 ммоль) и ТФУ (10 мл) последовательно добавляли к смеси 3-бензил-5-хлор-3-гидрокси-2,3-дигидро-

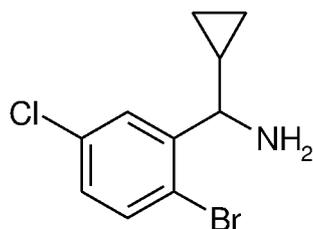
изоиндол-1-она и 3-бензил-6-хлор-3-гидрокси-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (5,47 г, 20 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырой смеси продуктов. Желаемый региоизомер, 3-бензил-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он, был получен путем разделения препаративной ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (1,03 г, 20%). МС: 258,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение A-15

5-Хлор-3-циклопропил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



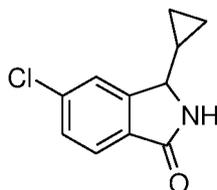
15 [A] (2-Бром-5-хлорфенил)(циклопропил)метанами́н



К раствору 2-бром-5-хлорбензонитрила (20 г, 93 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли циклопропилмагния бромид (558 мл, 279 ммоль) при 0°C. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 5 часов, после чего добавляли MeOH (100 мл), и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли  $\text{NaBH}_4$  (7,1 г, 186 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали AcOEt (300 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с

получением сырого продукта, который затем очищали хроматографией с получением (2-бром-5-хлорфенил)(циклопропил)метанамина (8,2 г, выход 34%).

[B] 5-Хлор-3-циклопропил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



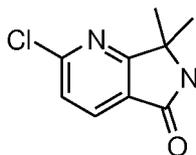
5

Смесь (2-бром-5-хлорфенил)(циклопропил)метанамина (2 г, 7,7 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,2 г), DIPEA (3 г, 23,1 ммоль) в 20 мл ДМФ нагревали в автоклаве при 130°C при 2 МПа СО (газ) в течение 16 часов. После взаимодействия смесь разбавляли AcOEt (150 мл) и промывали рассолом (30 мл x 3). Органический  
10 слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (1,1 г, выход 68,7%), в виде желтого твердого вещества. МС: 207,9 (M+H<sup>+</sup>, 1Cl).

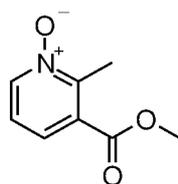
15

Промежуточное соединение А-16

2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



[A] 3-(Метоксикарбонил)-2-метилпиридин 1-оксид



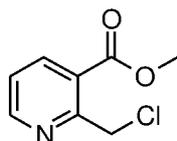
20

К перемешанному раствору метил-2-метилникотината (95 г, 629 ммоль) в ДХМ (1,5 л) добавляли m-CPBA (119 г, 692 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 16 часов ее промывали смесью насыщенных водных растворов Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и NaHCO<sub>3</sub>.

Затем органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (60 г, выход 57%), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

5

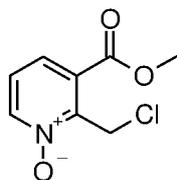
## [B] Метил 2-(хлорметил)никотинат



Сырой 3-(метоксикарбонил)-2-метилпиридин-1-оксид (35 г, 210 ммоль) добавляли небольшой порцией к  $\text{POCl}_3$  (300 г) при комнатной температуре.

- 10 После добавления реакцию смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток налили в ледяную воду, нейтрализовали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{AcOEt}$  (125 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме
- 15 с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (12 г, выход 30%).

## [C] 2-(Хлорметил)-3-(метоксикарбонил)пиридин 1-оксид

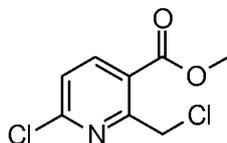


20

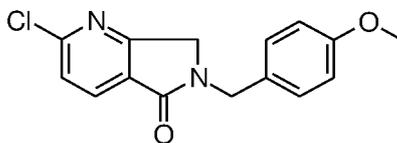
К перемешанному раствору метил-2-(хлорметил)никотината (20 г, 108 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли *m*-CPBA (20,5 г, 119 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов реакцию смесь промывали смесью насыщенных водных растворов  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и  $\text{NaHCO}_3$ .

- 25 Органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, указанного в заголовке (20 г, выход 92%), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

## [D] Метил-6-хлор-2-(хлорметил)никотинат



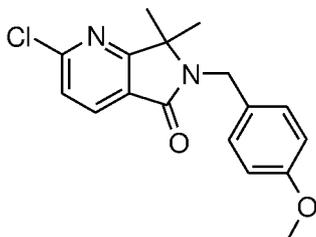
Сырой 2-(хлорметил)-3-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксид (20 г, 99,5  
 5 ммоль) добавляли небольшой порцией к  $\text{POCl}_3$  (200 г) при комнатной  
 температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов,  
 после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток наливали в ледяную воду,  
 нейтрализовали раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{AcOEt}$  (125 мл x 3).  
 Объединенные органические слои концентрировали с получением сырого  
 10 продукта, указанного в заголовке (17 г, выход 78%), который использовали в  
 следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[E] 2-Хлор-6-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

15 К перемешанному раствору сырого метил-6-хлор-2-(хлорметил)никотината  
 (10 г, 45,4 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли  $\text{PMBNH}_2$  (15,5 г, 113,5 ммоль) при  
 $0^\circ\text{C}$ . Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной  
 температуре в течение 16 часов, после чего ее концентрировали при пониженном  
 давлении с получением сырого продукта. После промывания МТВЕ (100 мл x 3)  
 20 соединение, указанное в заголовке, было получено (8,8 г, выход 67%) в виде  
 белого твердого вещества. МС: 288,8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Cl).

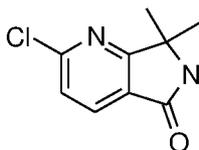
[F] 2-Хлор-6-(4-метокси-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-*b*]пиридин-

5-он



- К раствору 2-хлор-6-(4-метокси-бензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (5,8 г, 20,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 1,7 г, 42,0 ммоль) при комнатной температуре.
- 5 Полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли йодметан (6,0 г, 42,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь гасили водой и экстрагировали with EtOAc. Затем органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением
- 10 сырого продукта, который затем очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 20 г, от 5% до 20% этилацетат в ДХМ). Соединение, указанное в заголовке, было получено (3,8 г, 57%) в виде белого твердого вещества. МС: 316,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

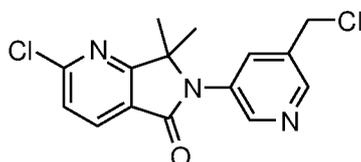
- 15 [G] 2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



- К раствору 2-хлор-6-(4-метокси-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (1,58 г, 5,0 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) добавляли цериевый нитрат аммония (8,2 г, 15,0 ммоль) при комнатной температуре.
- 20 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего в смесь добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в
- 25 заголовке (617 мг, 63%), в виде твердого вещества. МС: 197,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

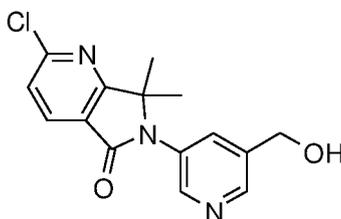
## Промежуточное соединение А-16-1

2-Хлор-6-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-  
b]пиридин-5-он



5

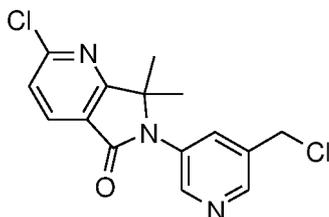
[A] 2-Хлор-6-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-  
пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



10 2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он  
(промежуточное соединение А-16 [G], 39,2 мг, 0,2 ммоль), (5-бром-пиридин-3-ил)-  
метанол (пример 3 [A], 74,8 мг, 0,4 ммоль), CuI (3,8 мг, 0,02 ммоль), (1S, 2S)-  
циклогексан-1,2-диамин (4,5 мг, 0,04 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 мг, 0,4 ммоль)  
растворяли в диоксане (5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой  
15 реакции при 140°C в течение 1 часа, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и  
экстрагировали EtOAc (2x 25 мл). Органический слой промывали рассолом,  
высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме  
с получением сырого продукта (55,7 мг, 92%) в виде твердого вещества. MS:  
304,1 (M+H<sup>+</sup>).

20

[B] 2-Хлор-6-(5-хлор-метил-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-  
b]пиридин-5-он

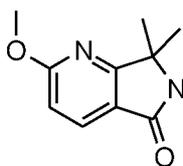


Тионилхлорид (0,14 мл, 1,9 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору 2-хлор-6-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (55,7 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (10 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при 2-5°C в течение 0,5 часа, после чего ее наливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (58 мг, 100%) в виде светло-желтоватого твердого вещества. МС: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

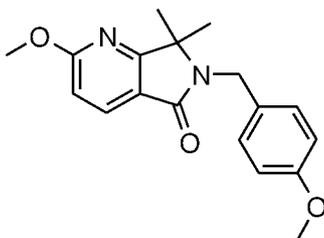
10

## Промежуточное соединение A-17

2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



15 [A] 2-Метокси-6-(4-метокси-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



К раствору 2-хлор-6-(4-метокси-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (промежуточное соединение A-16 [F], 3,15 г, 10 ммоль) in ДМФ (30 мл) добавляли метанолят натрия (0,813 г, 15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего ее гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (2,8 г, 90%) в виде твердого вещества. МС: 313,1 (M+H<sup>+</sup>).

25

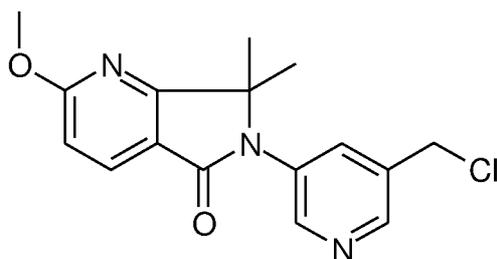
[B] 2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он



К раствору 2-метокси-6-(4-метокси-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-  
 5 пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (0,31 г, 1,0 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) добавляли  
 цериевый нитрат аммония (1,64 г, 3,0 ммоль) при комнатной температуре.  
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3  
 часов, после чего в смесь добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли,  
 высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме  
 с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной  
 10 хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в  
 заголовке (0,12 г, 63%) в виде твердого вещества. МС: 193,1 (M+H<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение А-17-1

6-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-  
 15 *b*]пиридин-5-он

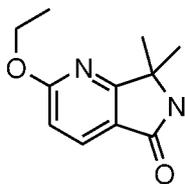


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного  
 соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде  
 желтоватого масла. МС: 318,3 (M+H<sup>+</sup>).

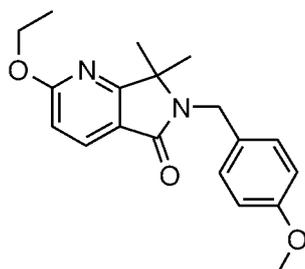
20

Промежуточное соединение А-18

2-Этокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он



[A] 2-Этоксид-6-(4-метоксид-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-  
b]пиридин-5-он

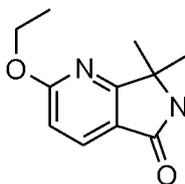


5

К раствору 2-хлор-6-(4-метоксид-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-  
пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (промежуточное соединение А-16 [F], 3,15 г, 10  
ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли этилат натрия (1,02 г, 15 ммоль) при комнатной  
температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в  
10 течение 4 часов, после чего ее гасили водой и экстрагировали EtOAc.  
Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта, указанного в  
заголовке (2,9 г, 89%) в виде твердого вещества. МС: 327,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

[B] 2-Этоксид-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



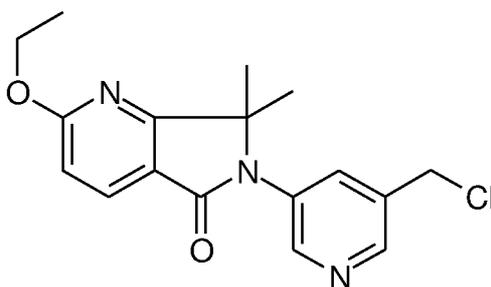
К раствору 2-метоксид-6-(4-метоксид-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-  
пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (0,33 г, 1,0 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) добавляли  
цериевый нитрат аммония (1,64 г, 3,0 ммоль) при комнатной температуре.  
20 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3  
часов, после чего в смесь добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли,  
высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме

с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (0,15 г, 72%) в виде твердого вещества. МС: 207,1 (M+H<sup>+</sup>).

5

## Промежуточное соединение A-18-1

6-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-2-этокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

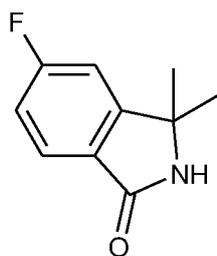


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения A-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 332,1 (M+H<sup>+</sup>).

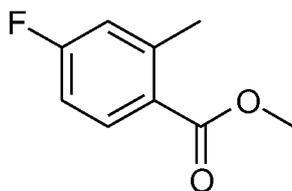
15

## Промежуточное соединение A-19

5-Фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



[A] 4-Фтор-2-метил-бензойной кислоты метиловый эфир

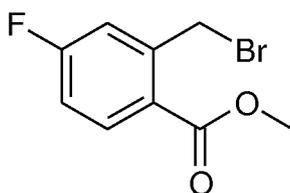


К перемешанному раствору 4-фтор-2-метил-бензойной кислоты (13 г, 84 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли по каплям SOCl<sub>2</sub> (20 г, 168 ммоль) при 0°C.

20

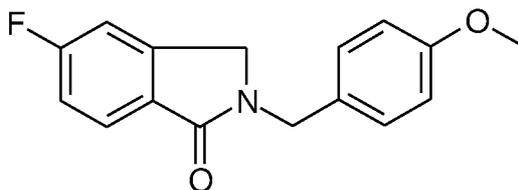
После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Когда ТСХ показала, что исходного вещества не осталось, смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (12,7 г, выход 90,7%), который использовали в следующей  
 5 стадии реакции без дополнительной очистки.

[B] 2-Бромметил-4-фтор-бензойной кислоты метиловый эфир



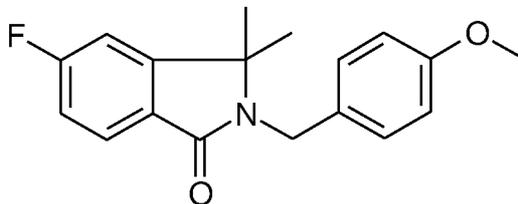
Смесь 4-фтор-2-метил-бензойной кислоты метилового эфира (12,7 г, 75,5  
 10 ммоль), N-бромсукцинимида (NBS; от англ. N-bromosuccinimide) (13,4 г, 75,5 ммоль) и ди-бензоилпероксида (BPO; от англ. di-benzoyl peroxide) (0,85 г, 3,5 ммоль) в  $CCl_4$  (200 мл) нагревали до образования флегмы в течение 3 часов до тех пор, пока все исходное вещество не было израсходовано. После вакуумной  
 15 фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (17 г, выход 91%), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[C] 5-Фтор-2-(4-метокси-бензил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



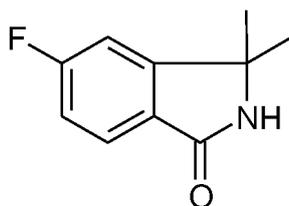
20 К перемешанному раствору 2-бромметил-4-фтор-бензойной кислоты метилового эфира (17 г, 68,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли PMBNH<sub>2</sub> (23,6 г, 172 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией с  
 25 получением соединения, указанного в заголовке (13 г, выход 69%), в виде твердого вещества.

## [D] 5-Фтор-2-(4-метокси-бензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



К раствору 5-фтор-2-(4-метокси-бензил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (6 г,  
 5 22 ммоль) в ТГФ (30 мл) медленно добавляли NaH (4,42 г, 110 ммоль) при 0°C.  
 После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляли по каплям MeI (18,8  
 г, 132 ммоль), и полученную в результате реакцию смесь нагревали до 70°C  
 в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь  
 10 слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а затем  
 концентрировали с получением сырого продукта, который затем очищали  
 колоночной хроматографией с получением продукта, указанного в заголовке (4,8  
 г, выход 72,5%) в виде твердого вещества.

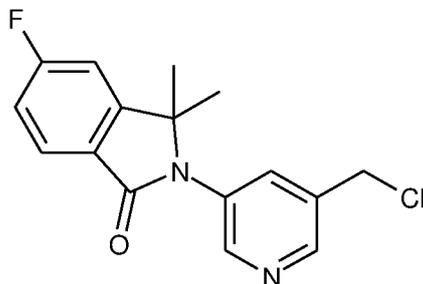
## 15 [E] 5-Фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



К перемешанному раствору 5-фтор-2-(4-метокси-бензил)-3,3-диметил-2,3-  
 дигидро-изоиндол-1-она (3,8 г, 12,7 ммоль) в MeCN (80 мл) и H<sub>2</sub>O (40 мл)  
 добавляли цериевый нитрат аммония (ЦНА) (20,9 г, 38,1 ммоль) при 0°C. После  
 20 перемешивания в течение 2 часов при 0°C реакцию смесь разбавляли EtOAc  
 и промывали рассолом. Органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта,  
 который очищали колоночной хроматографией с получением продукта,  
 указанного в заголовке (1,03 г, выход 45%), в виде твердого вещества.

## Промежуточное соединение A-19-1

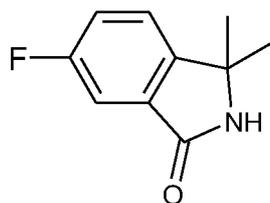
2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-5-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения A-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 305,1 ( $M+H^+$ ).

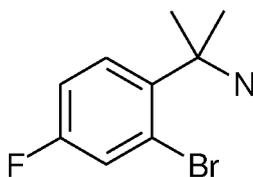
## Промежуточное соединение A-20

6-Фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



10

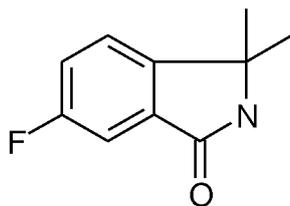
[A] 1-(2-Бром-4-фтор-фенил)-1-метил-этиламин



К перемешанному раствору 2-бром-4-фторбензонитрила (5 г, 25 ммоль) в эфире (100 мл) добавляли  $MeMgBr$  (25 мл, 75 ммоль) при комнатной температуре. Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, после чего добавляли  $Ti(Oi-Pr)_4$  (41 мл, 25 ммоль), и полученную в результате смесь нагревали до образования флегмы в течение 6 часов. Затем к реакционной смеси добавляли водный  $NaOH$  (10%, 200 мл) при  $0^\circ C$ , и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 30 минут. После разбавления водным раствором  $Na_2CO_3$  (5%, 400 мл)

смесь экстрагировали t-BuOMe (100 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водным раствором HCl (5%), и водный слой промывали t-BuOMe (50 мл x 2) и подщелачивали 20% водным NaOH до pH приблизительно 10. Полученный в результате водный слой дополнительно экстрагировали t-BuOMe (100 мл x 3). Затем объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением продукта, указанного в заголовке (3,0 г, выход 51,7%) в виде желтоватого масла. MS: 231,7 (M+H<sup>+</sup>, 1Br).

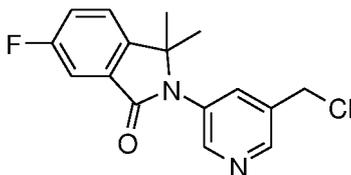
[B] 6-Фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



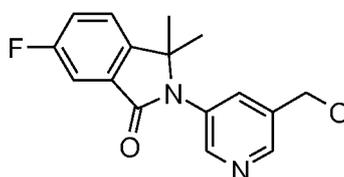
Смесь 1-(2-бром-4-фтор-фенил)-1-метил-этиламина (1,5 г, 6,52 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,15 г), DIPEA (2,52 г, 19,6 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали в автоклаве при 2 МПа СО (газ) при 130°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл). Органический слой промывали рассолом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (100 мг, выход 8,6%) в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение А-20-1

2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

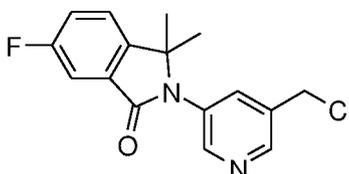


[A] 6-Фтор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



Смесь 6-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (промежуточное  
5 соединение A-20 [B], 35,8 мг, 0,2 ммоль), (5-бром-пиридин-3-ил)-метанола (74,8  
мг, 0,4 ммоль), CuI (3,8 мг, 0,02 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (4,5 мг,  
0,04 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 мг, 0,4 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл).  
Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 140°C в течение 1  
часа, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 25 мл).  
10 Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (52 мг,  
92%) в виде твердого вещества. МС: 287,1 (M+H<sup>+</sup>).

[B] 2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

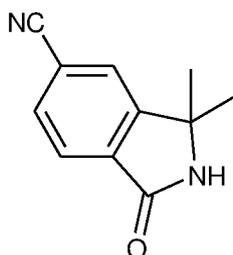


15 К раствору 6-фтор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-  
дигидро-изоиндол-1-она (52 мг) в ДХМ (10 мл) медленно добавляли  
тионилхлорид (0,14 мл, 1,9 ммоль) при 0°C. После добавления реакцию  
смесь перемешивали при 2-5°C в течение 0,5 часа, после чего ее наливали в  
20 насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл).  
Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над  
безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением  
сырого продукта (58 мг, 100%) в виде светло-желтоватого твердого вещества.  
МС: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

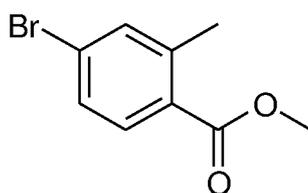
25

Промежуточное соединение A-21

3,3-Диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-карбонитрил

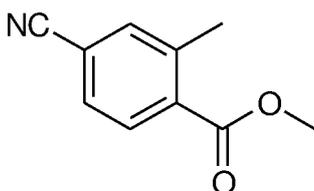


[A] 4-Бром-2-метил-бензойной кислоты метиловый эфир



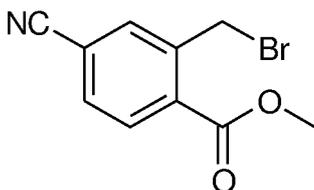
5 К раствору 4-бром-2-метил-бензойной кислоты (30,0 г, 0,14 моль) в 115 мл метанола медленно добавляли тионилхлорид (20,25 мл, 0,28 моль), и реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, после чего ее концентрировали с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке  
10 (30,03 г, 93,6%), в виде твердого вещества.

[B] 4-Циано-2-метил-бензойной кислоты метиловый эфир



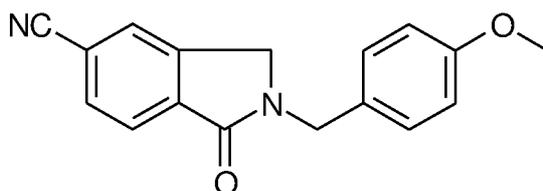
15 Смесь 4-бром-2-метил-бензойной кислоты метилового эфира (26,0 г, 113,5 ммоль) и CuCN (12,48 г, 140,7 ммоль) нагревали при 180°C в течение 5 часов, после чего ее наливали в ледяную воду. Твердый осадок собирали вакуумным фильтрованием с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке  
20 (12,53 г, 63%) в виде твердого вещества.

[C] 2-Бромметил-4-циано-бензойной кислоты метиловый эфир



Смесь 4-циано-2-метил-бензойной кислоты метилового эфира (12,5 г, 71,35 ммоль), NBS (12,7 г, 71,35 ммоль) и ди-бензоилпероксида (BPO) (0,8 г, 3,28 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (200 мл) нагревали до температуры образования флегмы в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (18,2 г), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

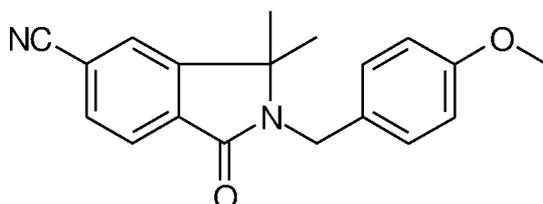
10 [D] 2-(4-Метокси-бензил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-карбонитрил



К раствору 2-бромметил-4-циано-бензойной кислоты метилового эфира (18,1 г, 71,24 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли PMBNH<sub>2</sub> (23,4 г, 178,1 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После вакуумной фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток повторно растворяли в EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией (11,69 г, 56,0%), в виде твердого вещества.

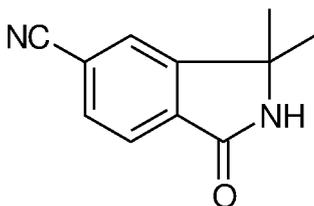
20

[E] 2-(4-Метокси-бензил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-карбонитрил



К раствору 2-(4-метокси-бензил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-карбонитрила (11,6 г, 41,7 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли NaN (8,34 г, 208,4 ммоль, 60% в минеральном масле), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли йодметан (35,5 г, 5 250,1 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов до тех пор, пока все исходное вещество не было израсходовано. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl, и смесь экстрагировали EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и 10 концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (7,22 г, 56,5%), в виде твердого вещества.

[F] 3,3-Диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-карбонитрил

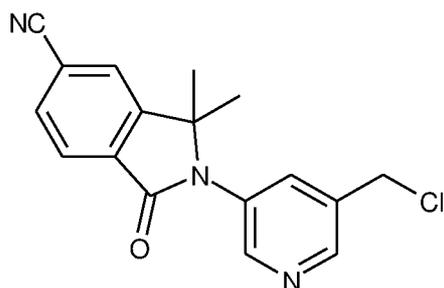


15

К раствору 2-(4-метокси-бензил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-карбонитрила (3,5 г, 11,42 ммоль) в MeCN (70 мл) добавляли ЦНА (18,79 г, 34,27 ммоль) в 30 мл воды при 0°C. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа до тех пор, пока все 20 исходное вещество не было израсходовано. Реакционную смесь экстрагировали между водой и EtOAc, и объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (1,06 г, 49,8%), в виде твердого 25 вещества.

Промежуточное соединение А-21-1

2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-карбонитрил

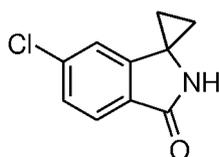


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения A-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 312,1 (M+H<sup>+</sup>).

5

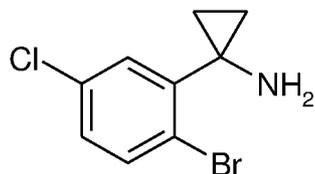
#### Промежуточное соединение A-22

6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



10

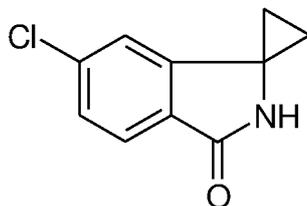
[A] 1-(2-Бром-5-хлорфенил)циклопропанамин



К перемешанному раствору 2-бром-5-хлорбензонитрила (10 г, 46 ммоль) и Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> (16,64 мл, 55 ммоль) в ТГФ (200 мл) при -78<sup>o</sup>C добавляли по каплям EtMgBr (138 мл, 138 ммоль). Реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O (17,2 мл), и раствор перемешивали еще в течение 16 часов, после чего его гасили водным раствором HCl и промывали EtOAc. Водную фазу доводили до pH приблизительно 10 водным раствором NaOH и экстрагировали EtOAc (3 х). Объединенные органические слои концентрировали с получением сырого продукта, который очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (2 г, выход 17,6%). МС: 246,7 (M+H<sup>+</sup>, 1Cl) в виде масла.

20

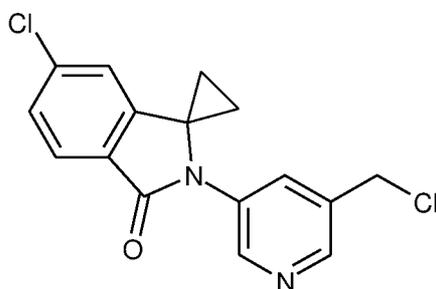
## [B] 6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



Смесь 1-(2-бром-5-хлорфенил)циклопропанамина (2 г, 8,1 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,2 г), DIPEA (3,1 г, 24,3 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали в автоклаве при 2 МПа СО (газ) при 130°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (700 мг, выход 44,6%), в виде желтого твердого вещества. МС: 193,8 (M+H<sup>+</sup>, 1Cl).

## Промежуточное соединение А-22-1

6'-Хлор-2'-(5-(хлорметил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



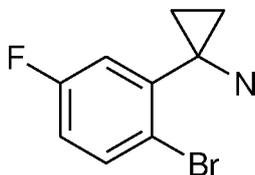
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 320,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Промежуточное соединение А-23

6'-Фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



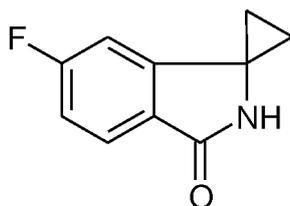
## [A] 1-(2-Бром-5-фтор-фенил)-циклопропиламин



К перемешанному раствору 2-бром-5-фтор-бензонитрила (1 г, 5 ммоль) и  
 5  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (1,81 мл, 5,5 ммоль) в эфире (20 мл) добавляли  $\text{EtMgBr}$  (3,67 мл, 11  
 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 10 мин раствор  
 подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа.  
 Добавляли  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (1,25 мл), после чего его перемешивали еще в течение 1  
 часа. После добавления 1 н. водной  $\text{HCl}$  (15 мл) и эфира (30 мл) добавляли  
 10 водный раствор  $\text{NaOH}$  (10%, 45 мл) с получением двух прозрачных фаз. Смесь  
 экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30 мл x 5). Объединенные органические слои высушивали  
 над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением  
 сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА = 5:1) с  
 получением соединения, указанного в заголовке (800 мг, 70%), в виде масла.

15

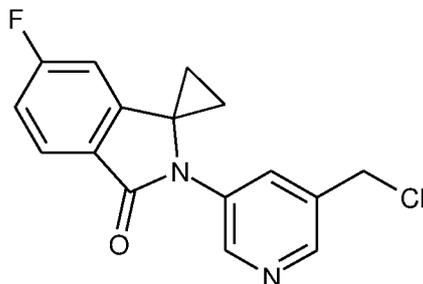
## [B] 6'-Фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



Раствор 1-(2-бром-5-фтор-фенил)-циклопропиламина (4,2 г, 18,3 ммоль),  
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,42 г),  $\text{DIPEA}$  (7 г, 54,8 ммоль) в 40 мл ДМФ нагревали при  $130^\circ\text{C}$  при  
 20 2 МПа  $\text{CO}$  в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры  
 добавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали рассолом. Органический слой высушивали над  
 безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт  
 очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в  
 заголовке (0,3 г, выход 65,2%), в виде твердого вещества, в то же время,  
 25 выделилось 3,3 г исходного вещества.

## Промежуточное соединение А-23-1

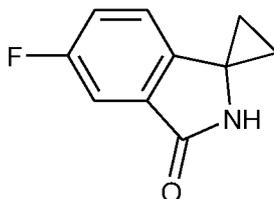
2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного  
 5 соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде  
 желтоватого масла. МС: 303,1 (M+H<sup>+</sup>).

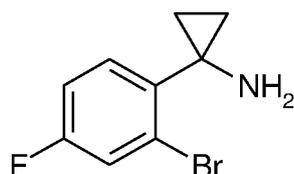
## Промежуточное соединение А-24

5'-Фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



10

[А] 1-(2-Бром-4-фторфенил)циклопропанамин

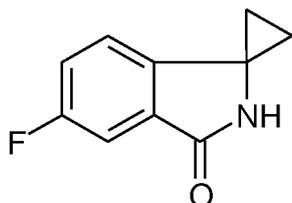


К перемешанному раствору 2-бром-4-фторбензонитрила (5 г, 25 ммоль) и  
 15 Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> (9,05 мл, 27,5 ммоль) в эфире (100 мл) при -78°C добавляли по каплям  
 EtMgBr (18,3 мл, 55 ммоль). Раствору давали подогреться до комнатной  
 температуры и перемешивали в течение 1 часа, после чего добавляли BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O  
 (6,25 мл), и перемешивание продолжали при комнатной температуре еще в  
 течение 1 часа. Реакционный раствор гасили 1 н. раствором HCl и промывали  
 20 EtOAc. Водный слой доводили до pH приблизительно 10 водным раствором  
 NaOH (2 н.), а затем экстрагировали EtOAc (3 х). Объединенные органические

слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (3,0 г, выход 52,2%), в виде желтоватого масла.

5

[B] 5'-Фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он

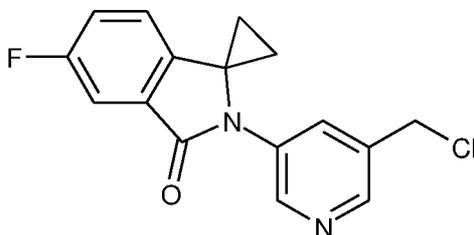


Смесь 1-(2-бром-4-фторфенил)циклопропанамина (3,0 г, 17,4 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,4 г), DIPEA (5,05 г, 39,1 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемешивали в автоклаве при 2 МПа СО (газ) при 130°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали рассолом. Органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (600 мг, выход 26%), в виде коричневого твердого вещества.

15

Промежуточное соединение A-24-1

2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



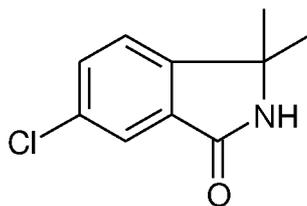
20

По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения A-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 303,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Промежуточное соединение A-25

25

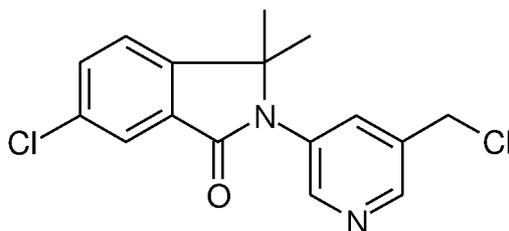
6-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-20, использовали 2-бром-4-хлор-бензонитрил (стадия А) и 1-(2-бром-4-хлор-фенил)-1-метил-этиламин (стадия В) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества (выход 40%). МС: 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение А-25-1

6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



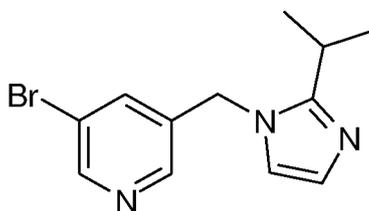
10

По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

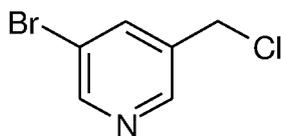
15

#### Промежуточное соединение В-1

3-Бром-5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин



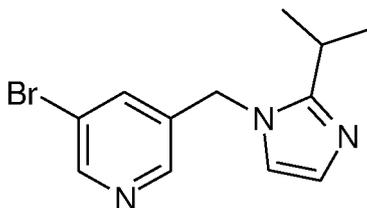
[А] 3-Бром-5-хлорметил-пиридин



К раствору (5-бромпиридин-3-ил)метанола (3 г, 16,0 ммоль) в ДХМ (15 мл), охлажденному до 0°C, добавляли по каплям тионилхлорид (7,59 г, 63,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

- 5 Смесь наливали на лед/воду (20 мл), подщелачивали концентрированным NaOH (8 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 40% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (3,08 г, 93%), в
- 10 виде белого твердого вещества. МС: 206,0, 207,9 (M+H<sup>+</sup>).

[B] 3-Бром-5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин

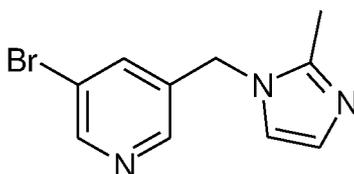


- К суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0,073 г, 1,82 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 2-изопропил-1H-имидазол (0,173 г, 1,57 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли 3-бром-5-хлорметил-пиридин (0,25 г, 1,21 ммоль), и полученную в результате суспензию нагревали при 60°C в течение ночи. Смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 10 мл). Объединенные
- 20 органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (0,275 г, 81%), в виде светло-желтого масла. МС: 280,0, 282,0 (M+H<sup>+</sup>).

25

Промежуточное соединение В-2

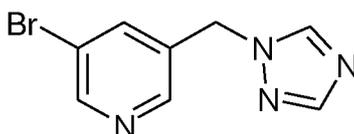
3-Бром-5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], 2-метил-имидазол подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметил-пиридином (промежуточное соединение В-1 [А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого твердого вещества. МС: 251,9, 254,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение В-3

##### 3-Бром-5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин



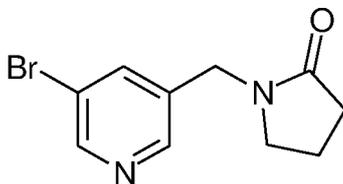
10

По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], 1H-1,2,4-триазол подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметил-пиридином (промежуточное соединение В-1 [А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС:

15 238,9, 241,3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение В-4

##### 1-(5-Бром-пиридин-3-илметил)-пирролидин-2-он



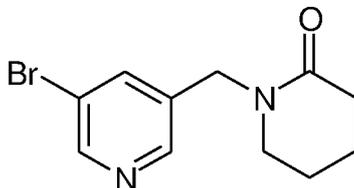
20

По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], пирролидин-2-он подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметил-пиридином (промежуточное соединение В-1 [А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 251,1, 257,1 (M+H<sup>+</sup>).

25

## Промежуточное соединение В-5

1-(5-Бром-пиридин-3-илметил)-пиперидин-2-он

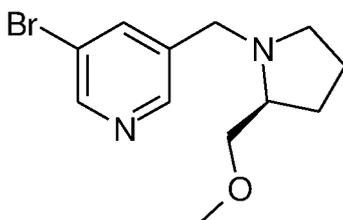


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], пиперидин-2-он подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметил-пиридином (промежуточное соединение В-1 [А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного масла. МС: 269,2, 271,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

## Промежуточное соединение В-6

3-Бром-5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин

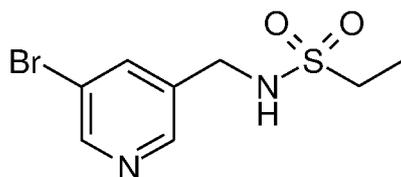


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], (S)-2-(метоксиметил)пирролидин подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметил-пиридином (промежуточное соединение В-1 [А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла. МС: 285,0, 286,9 (M+H<sup>+</sup>).

20

## Промежуточное соединение В-7

Этансульфоновой кислоты (5-бром-пиридин-3-илметил)-амид

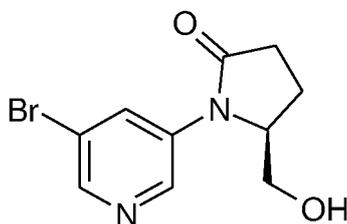


В колбу загружали 5-бромникотинальдегид (2,55 г, 13,7 ммоль), этансульфонамид (2,99 г, 27,4 ммоль) и толуол (250 мл), затем добавляли по

каплям изопропоксид титана (5,84 г, 20,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (200 мл) и MeOH (200 мл) и добавляли порциями NaBH<sub>4</sub> (1,04 г, 27,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем наливали в воду (100 мл), и полученную в результате суспензию фильтровали через слой дикалита. Слой дикалита промывали ДХМ (3x 100 мл). Полученный в результате водный слой отделяли и экстрагировали ДХМ (500 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и преадсорбировали на силикагеле. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (3,01 г, 79%), в виде оранжевого твердого вещества. MS: 279,0, 281,0 (M+H<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение В-8

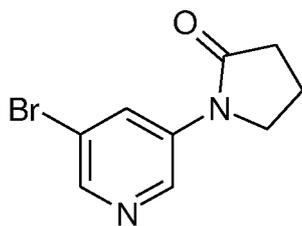
(S)-1-(5-Бром-пиридин-3-ил)-5-гидроксиметил-пирролидин-2-он



В герметичной пробирке 3,5-дибромпиридин (0,5 г, 2,11 ммоль) объединяли с (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-оном (0,243 г, 2,11 ммоль), йодидом меди(I) (0,040 г, 0,021 ммоль), карбонатом калия (0,583 г, 4,22 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамином (0,037 г, 0,042 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через дикалит и промывали ДХМ. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 10% MeOH-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (0,140 г, 25%), в виде светло-желтого масла. MS: 271,1, 273,1 (M+H<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение В-9

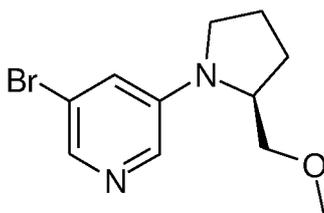
1-(5-Бром-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения В-8, пирролидин-2-он подвергали сочетанию с 3,5-дибромпиридином с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого  
5 твердого вещества. МС: 241,0, 243,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение В-10

3-Бром-5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин

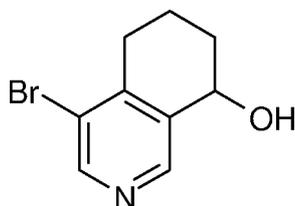


10 По аналогии с методом, описанным для получения примера 135 [В], (S)-2-метоксиметил-пирролидин подвергали взаимодействию с 3,5-дибромпиридином в присутствии Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, рац-BINAP и трет-бутилата натрия с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла. МС: 271,1, 273,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

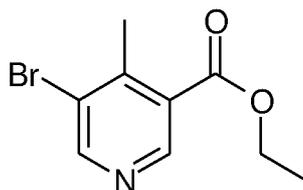
#### Промежуточное соединение В-11

4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ол



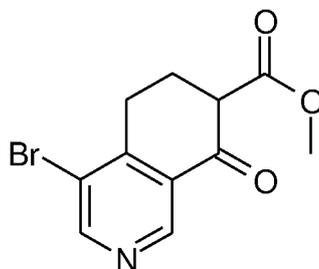
20

[A] Этил-5-бром-4-метилникотинат



К перемешанной светло-коричневой суспензии 5-бром-4-метилникотиновой кислоты (10,00 г, 46,3 ммоль) и этанола (2,97 мл) в ДХМ (231 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли EDCI (10,9 г, 55,5 ммоль) и DMAP (566 мг, 4,63 ммоль); перемешивание продолжали в течение ночи, и реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. Затем реакционную смесь наливали на водный раствор 10%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  с последующей экстракцией  $\text{AcOEt}$  (3x). Органические фазы промывали один раз водным раствором 10%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водным насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ . Объединенные органические фазы высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (9,49 г, 84%), в виде коричневого твердого вещества. МС: 244,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Br).

[В] Метил-4-бром-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилат

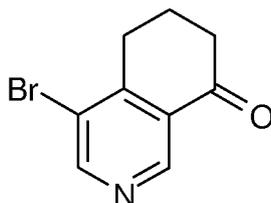


Этил-5-бром-4-метилникотинат (7,04 г, 28,8 ммоль) в ТГФ (28,8 мл) добавляли в течение периода 20 мин к раствору LDA (31,7 ммоль) [получен из *N,N*-диизопропиламина (4,52 мл, 31,7 ммоль) и *n*-бутиллития (19,8 мл, 31,7 ммоль, 1,6 М в гексане) в 144 мл ТГФ] при -78°C. Полученный в результате темно-красный раствор перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли метилакрилат (6,21 г, 72,1 ммоль) в ТГФ (28,8 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч, затем добавляли водный 10% раствор  $\text{AcOH}$  (полученный в результате  $\text{pH} = 4-5$ ), и реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. После выпаривания остаток наливали на водный насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3x).

Объединенные органические слои высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (7,80 г, 95% при 70% чистоте с 30% исходного вещества) в виде коричневого твердого вещества. МС: 284,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Br).

5

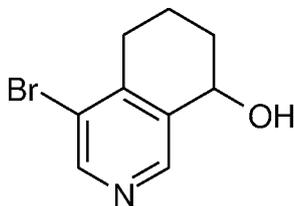
## [C] 4-Бром-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-он



Сырой метил-4-бром-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилат (7,79 г, 27,4 ммоль) растворяли (небольшое количество нерастворенного вещества) в водном 6 М растворе  $\text{HCl}$  (84,1 мл, 505 ммоль) и нагревали при температуре образования флегмы в течение 2,5 ч. Кислый раствор концентрировали в вакууме, суспендировали в воде (приблизительно 25 мл), охлаждали во льду и подщелачивали 6,0 М  $\text{KOH}$ . Водный раствор экстрагировали эфиром (2x) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x), объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (4,30 г, 69%), в виде коричневого твердого вещества. МС: 226,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Br).

15

## [D] 4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ол



20

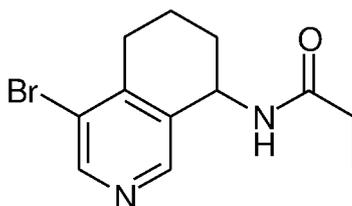
4-Бром-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-он (2,135 г, 9,44 ммоль) суспендировали в  $\text{MeOH}$  (18,9 мл), охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и обрабатывали  $\text{NaBH}_4$  (357 мг, 9,44 ммоль) в 5 порциях в течение 30 мин; затем реакционную смесь перемешивали в течение 3/4 ч при  $0^\circ\text{C}$  (ТСХ после 30 мин не показала исходного вещества). Затем добавляли по каплям  $\text{AcOH}$  до pH приблизительно 5-6, и

25

реакционную смесь выпаривали. Остаток разбавляли водой и наливали на водный насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  с последующей экстракцией  $\text{EtOAc}$  (3x). Органические слои промывали один раз водным насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водным 10% раствором  $\text{NaCl}$ , высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , выпаривали с н-пентаном (3x) приблизительно до 20 мл каждый раз, при этом продукт осаждается; затем растворитель декантировали, и остаток промывали н-пентаном и высушивали в высоком вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (1,98 г, 92%), в виде темно-коричневого вязкого масла.  
 10 MC: 227 ( $\text{M}^+$ , 1Br).

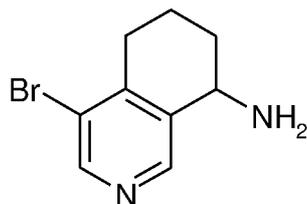
Промежуточное соединение В-12

N-(4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид



15

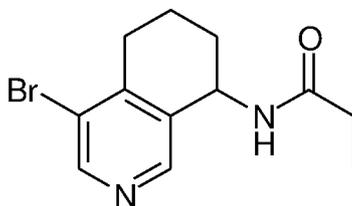
[A] 4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин



4-Бром-6,7-дигидроизохинолин-8(5*H*)-он (промежуточное соединение В-11 [C]) (4,81 г, 21,3 ммоль), изопророксид титана(IV) (12,1 г, 42,6 ммоль) и аммиак, 2,0 М раствор в  $\text{MeOH}$  (53,2 мл, 106 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли порциями  $\text{NaBH}_4$  (1,21 г, 31,9 ммоль) в течение 10 мин; полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем наливания ее в водный 25% гидроксид аммония, осадок фильтровали и промывали  $\text{EtOAc}$  (3x, каждый раз  
 25

суспендировали в AcOEt и перемешивали в течение 5 мин). Органический слой отделяли, и остаточный водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты экстрагировали 1 М HCl. Кислые водные экстракты промывали этилацетатом (1x), затем обрабатывали водным гидроксидом натрия (2 М) с получением pH 10-12 и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (4,11 г, 85%), в виде коричневого твердого вещества. МС: 225 ( $\text{M}^+$ , 1Br).

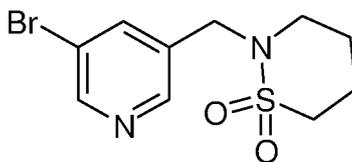
10 [В] N-(4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид



К перемешанному коричневому раствору 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амина (318 мг, 1,4 ммоль) и пропионовой кислоты (114 мг, 1,54 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,0 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона добавляли EDCI (63,3 мг, 0,330 ммоль). Перемешивание продолжали в течение ночи, и реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. Реакционную смесь наливали на водный 10% раствор  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  с последующей экстракцией AcOEt (3x). Органические фазы промывали один раз водным 10% раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным водным раствором NaCl; объединенные органические фазы высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , выпаривали с н-пентаном (3x) приблизительно до 10 мл каждый раз, при этом продукт осаждался; затем растворитель декантировали, и остаток промывали дважды н-пентаном с получением соединения, указанного в заголовке (0,365 г, 92%), в виде светло-коричневого твердого вещества. МС: 283,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Br).

Промежуточное соединение В-13

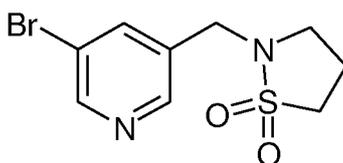
2-(5-Бром-пиридин-3-илметил)-[1,2]тиазинан-1,1-диоксид



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], [1,2]тиазинан-1,1-диоксид подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметил-пиридином (промежуточное соединение В-1 [А]) с получением  
 5 соединения, указанного в заголовке, в виде беловатого твердого вещества. МС: 305,1, 307,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение В-14

3-Бром-5-(1,1-диоксо-1λ<sup>6</sup>-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин

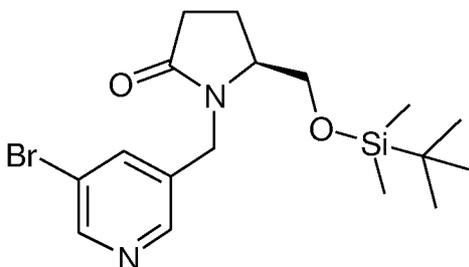


10

По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], изотиазолидин-1,1-диоксид подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметил-пиридин (промежуточное соединение В-1 [А]) с получением the  
 соединения, указанного в заголовке в виде светло-желтого масла. МС: 290.9,  
 15 292.8 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение В-15

(S)-1-(5-Бром-пиридин-3-илметил)-5-(*трет*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пирролидин-2-он



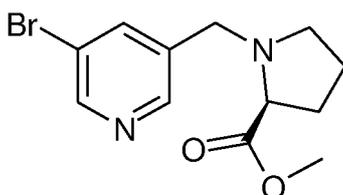
20

По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], (S)-5-(*трет*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пирролидин-2-он подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметил-пиридином (промежуточное

соединение В-1 [А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного масла. МС: 399,2, 401,2 (M+H<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение В-16

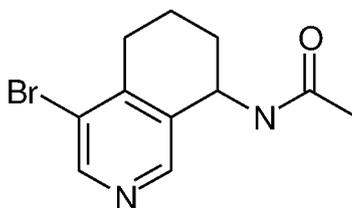
- 5 (S)-1-(5-Бром-пиридин-3-илметил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый эфир



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], (S)-пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый эфир  
10 подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметил-пиридином (промежуточное соединение В-1 [А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого масла. МС: 299,2, 301,1 (M+H<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение В-17

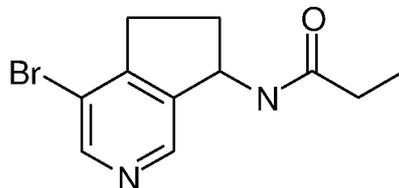
N-(4-Бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил)-ацетамид



15 К перемешанному раствору 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амина (промежуточное соединение В-12 [А], 318 мг, 1,4 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (3,0 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли ацетилхлорид (0,106 мл, 1,4 ммоль) при 0°C, и перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 часа. Полученную в результате смесь  
20 экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (346 мг, 92%), в виде светло-  
25 желтого твердого вещества. МС: 269,1 и 271,1 (M+H<sup>+</sup>).

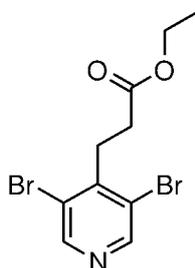
## Промежуточное соединение В-18

N-(4-Бром-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил)-пропионамид



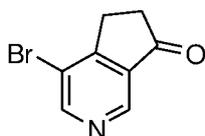
5

[A] Этил-3-(3,5-дибромпиридин-4-ил)пропаноат



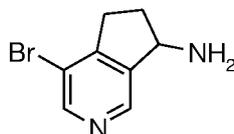
Раствор 3,5-дибром-4-метилпиридина (20 г, 0,08 моль) в ТГФ (50 мл) добавляли в течение периода 1 час к раствору LDA (0,088 моль) [получен из N,N-диизопропиламина (8,9 г, 0,088 моль) и н-бутиллития (35 мл, 0,088 моль, 2,5 М в гексане) в 400 мл ТГФ] при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученный в результате темно-красный раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, после чего добавляли этилбромацетат (33,4 г, 0,2 моль) в ТГФ (50 мл) за период 30 мин. Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 2,5 часа при  $-78^{\circ}\text{C}$ , после чего добавляли 10% АсОН (с получением в результате рН = 4-5). Затем реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. После выпаривания растворителей остаток наливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (9 г, 33,5%) в виде желтого твердого вещества. МС: 337,7( $\text{M}+\text{H}^+$ , 2Br).

[B] 4-Бром-5H-циклопента[с]пиридин-7(6H)-он



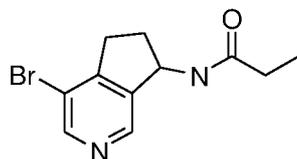
К раствору этил-3-(3,5-дибромпиридин-4-ил)пропаноата (4 г, 11,9 ммоль) в ТГФ (60 мл) медленно добавляли *n*-BuLi (9,52 мл, 23,8 ммоль, 2,5 М в гексане), при этом поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. После добавления  
 5 реакционную смесь перемешивали при температуре ниже -65°C дополнительно в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой, а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в  
 10 заголовке (1,2 г, 47,6%), в виде твердого вещества. МС: МС: 213,7 (M+H<sup>+</sup>, 1Br).

[C] 4-Бром-6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-7-иламин



CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> (4.8 г, 62 ммоль), NaCNBH<sub>3</sub> (315 мг, 5 ммоль) и 4-бром-5*H*-  
 15 циклопента[с]пиридин-7(6*H*)-он (1,0 г, 4,15 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли в герметичный флакон для микроволновой печи. Смесь подвергали микроволновому облучению при 130°C в течение 4 мин. После того, как большую часть EtOH выпаривали при пониженном давлении, смесь обрабатывали водным  
 2 н. раствором NaOH до pH более 10 и экстрагировали EtOAc (50 мл x2).  
 20 Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, указанного в заголовке (800 мг), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки. МС: 212,9 (M+H<sup>+</sup>, 1Br).

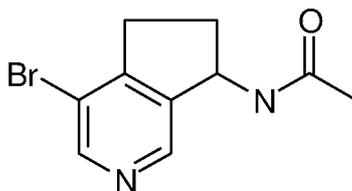
25 [D] N-(4-Бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид



К раствору 4-бром-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-амина (650 мг, 3,05 ммоль, чистота 65%) и Et<sub>3</sub>N (400 мг, 3,97 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли пропионилхлорид (219 мг, 2,38 ммоль) при 0°C, и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (200 мг, 37,6%), в виде белого твердого вещества. МС: 270,9 (M+H<sup>+</sup>, 1Br).

10

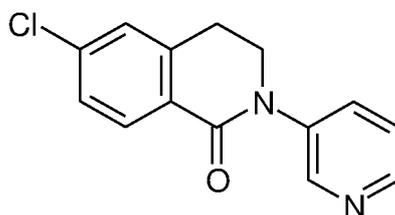
## Промежуточное соединение В-19

N-(4-Бром-6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-7-ил)-ацетамид

По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения В-18 (стадия D), соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества, используя ацетилхлорид в качестве исходного вещества. МС: 256,9 (M+H<sup>+</sup>, 1Br).

15

## Пример 1

6-Хлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

20

В герметичной пробирке 3-бромпиридин (0,1 г, 0,633 ммоль) объединяли с 6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-оном (промежуточное соединение А-2) (0,115 г, 633 ммоль), йодидом меди(I) (0,012 г, 0,063 ммоль), карбонатом калия (0,175 г, 1,27 ммоль) и *N,N'*-диметилэтилендиамином (0,013 г, 0,127 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через дикалит и промывали

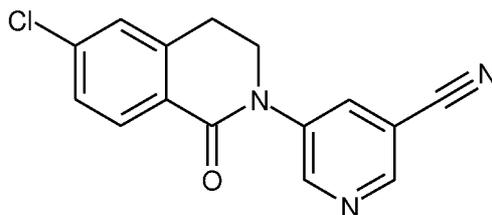
25

ДХМ. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 5 до 100% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (0,107 г, 65%), в виде белого твердого вещества. МС: 259,1 (M+H<sup>+</sup>).

5

## Пример 2

5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-никотинитрил

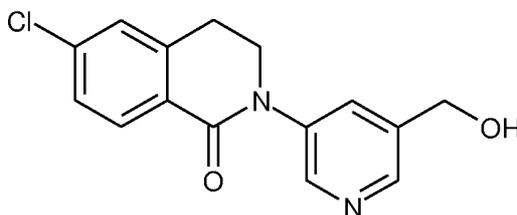


6-Хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) (36 мг, 0,2 ммоль), 5-бром-никотинитрил (73 мг, 0,4 ммоль), CuI (3,8 мг, 0,02 ммоль), (1*S*, 2*S*)-циклогексан-1,2-диамин (4,5 мг, 0,04 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 мг, 0,4 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 25 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (15 мг, 26%), в виде белого твердого вещества. МС: 284,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

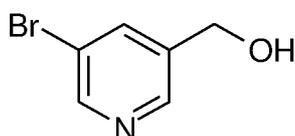
## Пример 3

6-Хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



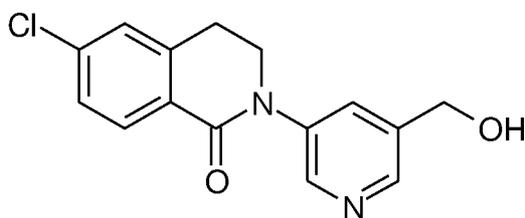
20

[А] (5-Бром-пиридин-3-ил)-метанол



Боргидрид натрия (2,2 г, 59,1 ммоль) добавляли при 0°C к суспензии 5-бром-пиридин-3-карбальдегида (10,0 г, 53,7 ммоль) в MeOH (100 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, после чего ее гасили добавлением воды (5,0 мл). В результате выпаривания растворителей получили светло-желтоватое масло, которое повторно растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (9,6 г, 95%), в виде бесцветного масла. МС: 188,0 и 190,0 (M+H<sup>+</sup>).

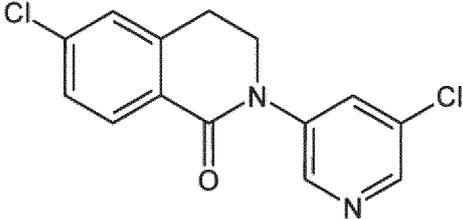
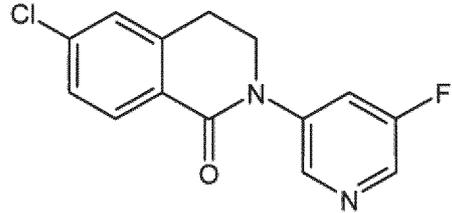
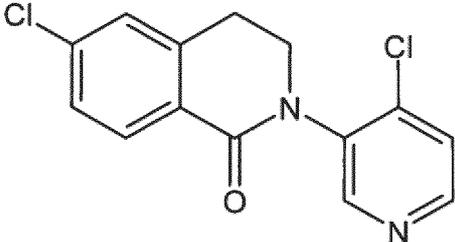
10 [B] 6-Хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

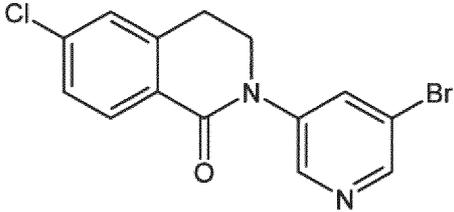
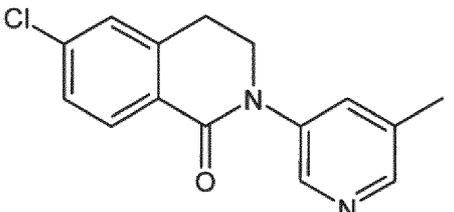
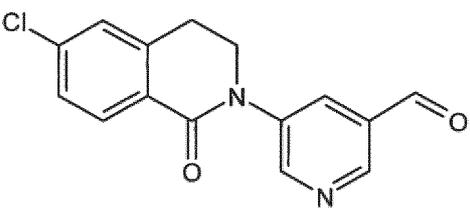


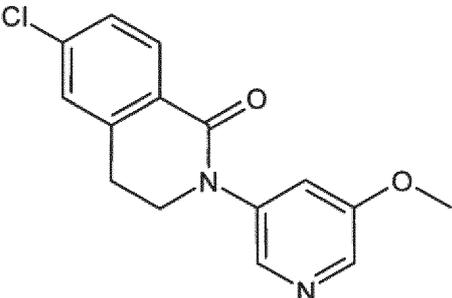
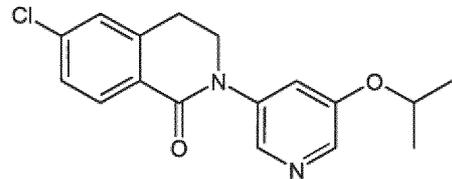
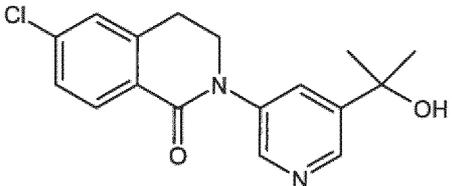
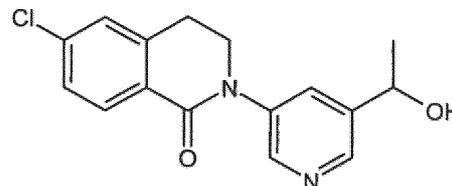
В герметичной пробирке на 25 мл (5-бром-пиридин-3-ил)-метанол (900 мг, 4,8 ммоль), 6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) (800 мг, 4,4 ммоль), CuI (200 мг, 1,1 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 г, 9,2 ммоль) и (+)-*(S,S)*-1,2-диаминоциклогексан (0,4 мл, 3,2 ммоль) растворяли в диоксане (8,0 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 3 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 125 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 30-100% EtOAc-гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (1,1 г, 90%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 289,2 (M+H<sup>+</sup>).

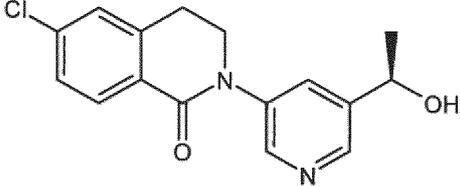
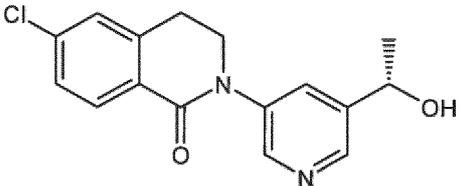
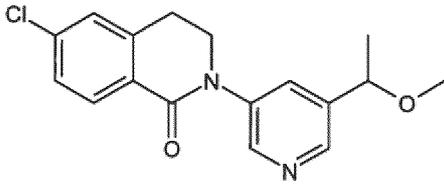
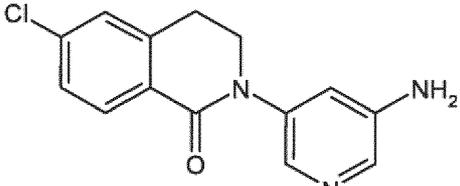
Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 1, были получены по аналогии с методами, описанными для получения примеров 1, 2 или 3[B] используя соответствующие исходные вещества.

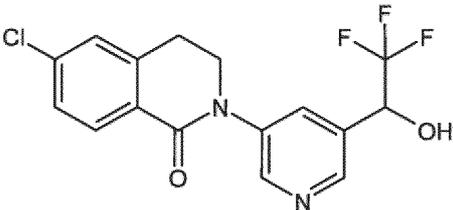
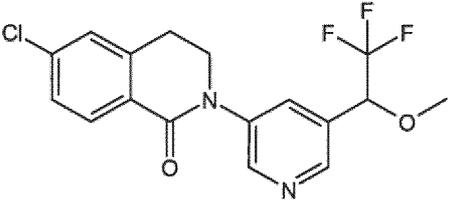
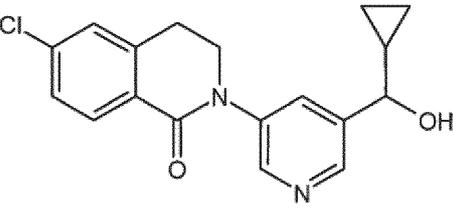
Таблица 1

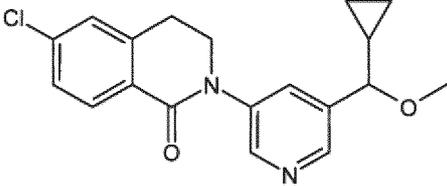
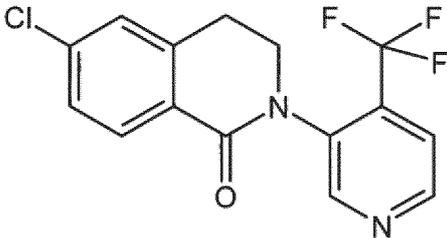
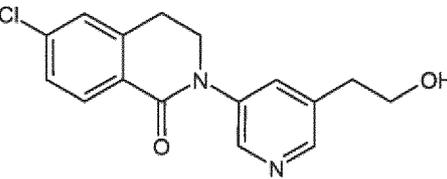
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
4	<p>6-Хлор-2-(5-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>293,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-бром-3-хлор-бензол</p>	2
5	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>277,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-фтор-пиридин</p>	3[B]
6	<p>6-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>293,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-хлор-пиридин</p>	2

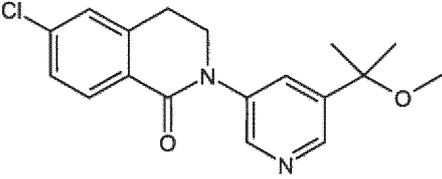
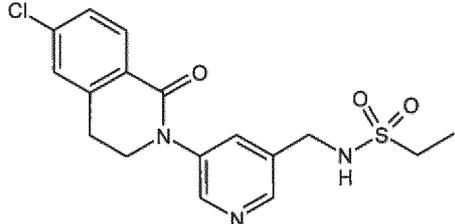
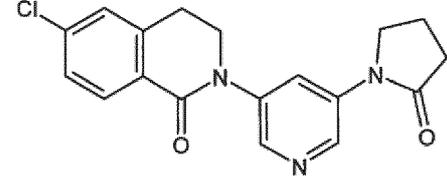
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
7	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>337,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-йод-пиридин	2
8	<p>6-Хлор-2-(5-метил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-метил-пиридин	3[B]
9	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид</p>  <p>287,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром-пиридин-3-карбальдегид	2

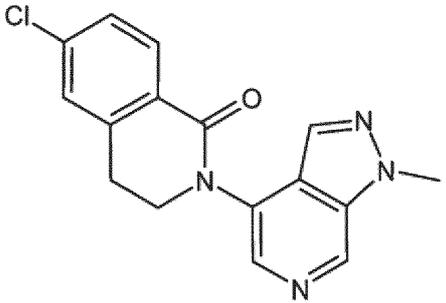
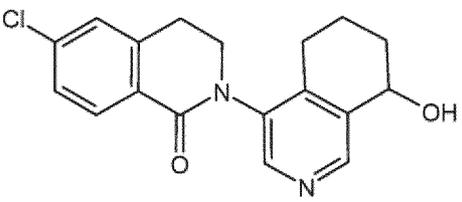
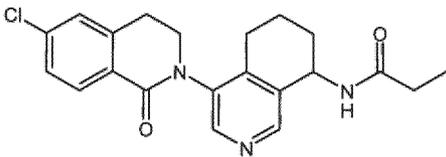
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
10	6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он 	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-метокси-пиридин	1
11	6-Хлор-2-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  317,2	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-изопропокси-пиридин	2
12	6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  317,2	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 2-(5-бром-пиридин-3-ил)-пропан-2-ол	2
13	6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он 	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол	2

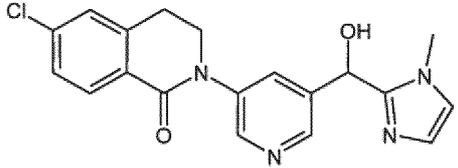
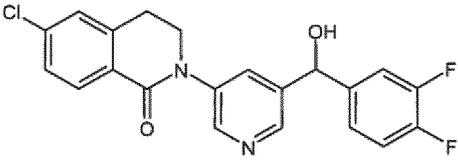
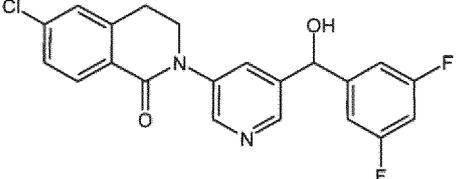
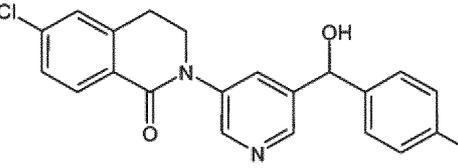
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
14	<p>6-Хлор-2-[5-((R)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (R)-1-1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол</p>	2
15	<p>6-Хлор-2-[5-((S)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (S)-1-1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол</p>	2
16	<p>6-Хлор-2-[5-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>317,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(1-метокси-этил)-пиридин</p>	2
17	<p>2-(5-Аминопиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>274,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром-пиридин-3-иламин</p>	2

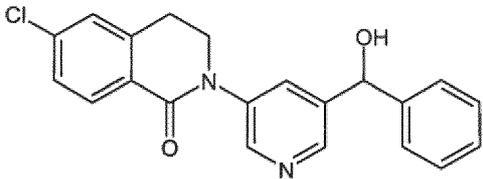
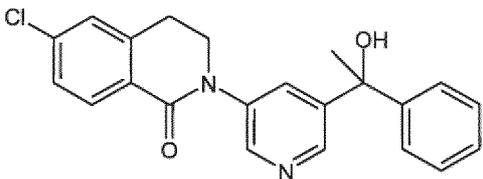
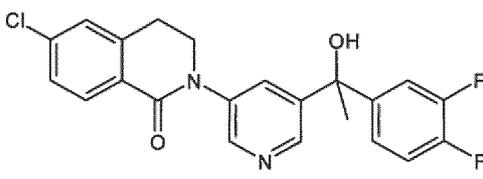
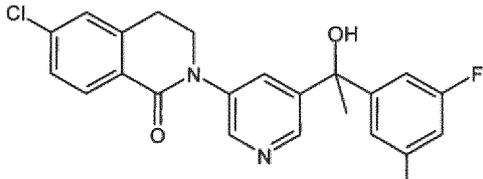
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
18	<p>6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>357,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-2,2,2-трифтор-этанол</p>	2
19	<p>6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>371,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)-пиридин</p>	2
20	<p>6-Хлор-2-[5-(циклопропил-гидрокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>329,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-циклопропил-метанол</p>	2

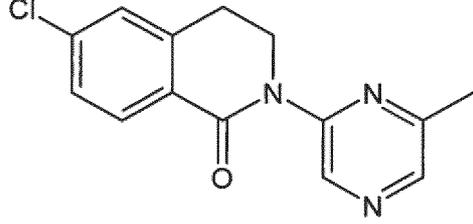
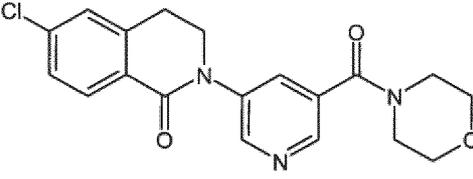
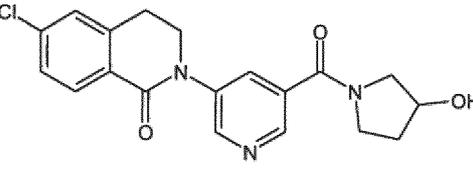
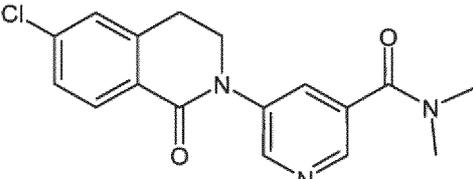
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
21	<p>6-Хлор-2-[5-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>343,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин</p>	2
22	<p>6-Хлор-2-(4-трифторметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>327,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-трифторметил-пиридин</p>	3[B]
23	<p>6-Хлор-2-[5-(2-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 2-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол</p>	2

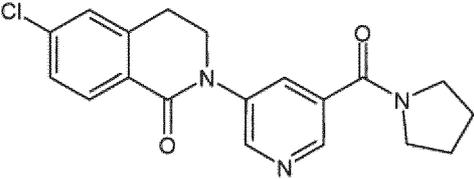
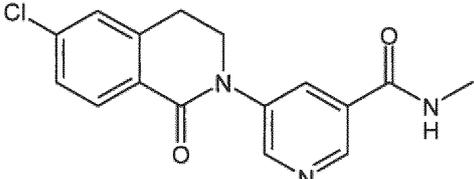
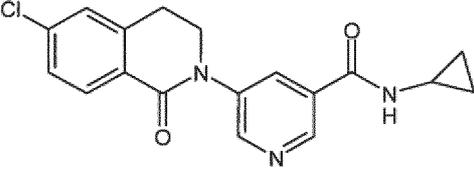
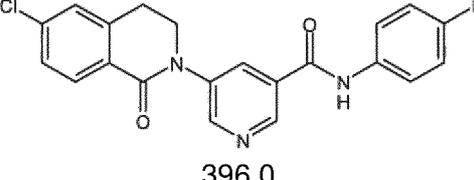
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
24	<p>6-Хлор-2-[5-(1-метокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>331,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(1-метокси-1-метил-этил)-пиридин	2
25	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>380,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (промежуточное соединение А-2) и этансульфоновой кислоты (5-бром-пиридин-3-илметил)-амид (промежуточное соединение В-7)	1
26	<p>6-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>342,0</p>	6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он (промежуточное соединение В-9)	1

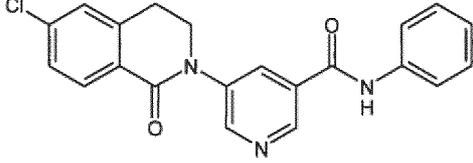
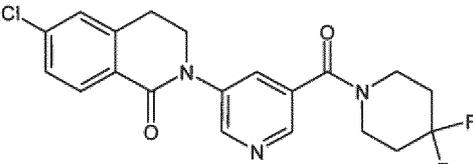
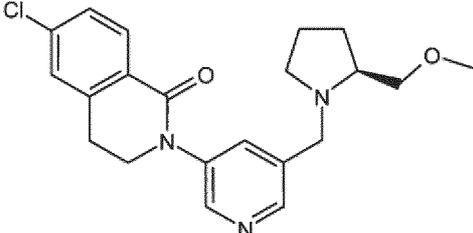
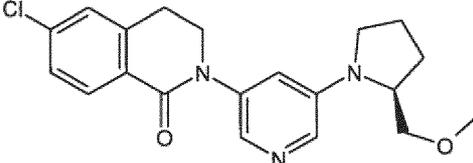
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
27	<p>6-Хлор-2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[3,4-<i>c</i>]пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>313,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2<i>H</i>)-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[3,4-<i>c</i>]пиридин</p>	1
28	<p>6-Хлор-8'-гидрокси-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-[2,4']диизохинолинил-1-он</p>  <p>329,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2<i>H</i>)-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ол (промежуточное соединение В-11)</p>	1
29	<p><i>N</i>-(6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1<i>H</i>-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-пропионамид</p>  <p>384,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2<i>H</i>)-он (промежуточное соединение А-2) и <i>N</i>-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид (промежуточное соединение В-12)</p>	1

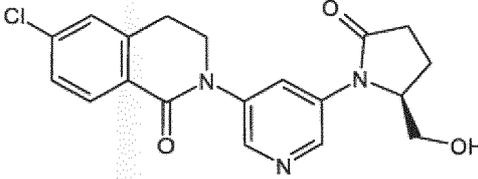
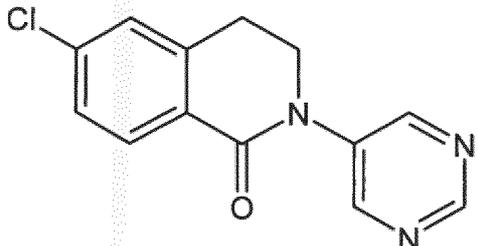
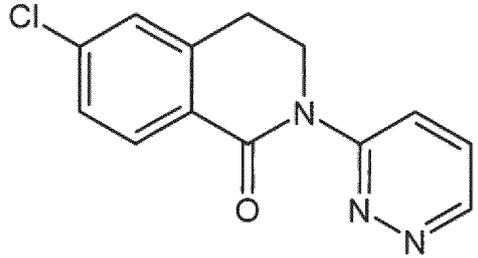
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
30	<p>6-Хлор-2-{5-[гидрокси-(1-метил-1<i>H</i>-имидазол-2-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>369,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-(1-метил-1<i>H</i>-имидазол-2-ил)-метанол</p>	3[V]
31	<p>6-Хлор-2-{5-[(3,4-дифтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>401,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-(3,4-дифтор-фенил)-метанол</p>	3[V]
32	<p>6-Хлор-2-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>401,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-(3,5-дифтор-фенил)-метанол</p>	3[V]
33	<p>6-Хлор-2-{5-[(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>393,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-(4-этил-фенил)-метанол</p>	3[V]

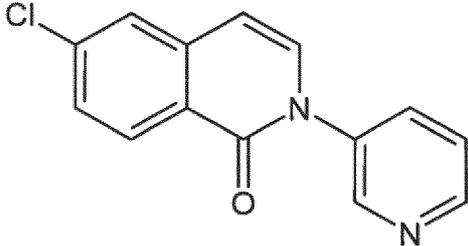
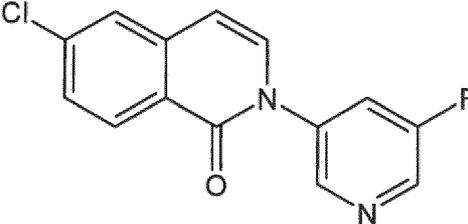
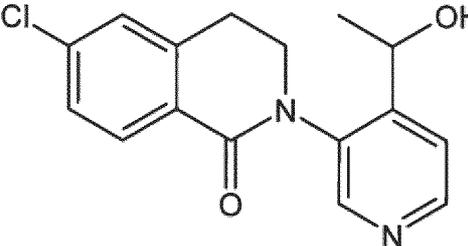
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
34	<p>6-Хлор-2-[5-(гидрокси-фенил-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>365,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-фенил-метанол	3[V]
35	<p>6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-1-фенил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>379,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-1-фенил-этанол	3[V]
36	<p>6-Хлор-2-[5-[1-(3,4-дифтор-фенил)-1-гидрокси-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>415,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-1-(3,4-дифтор-фенил)-этанол	3[V]
37	<p>6-Хлор-2-[5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-1-гидрокси-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>415,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-1-(3,5-дифтор-фенил)-этанол	3[V]

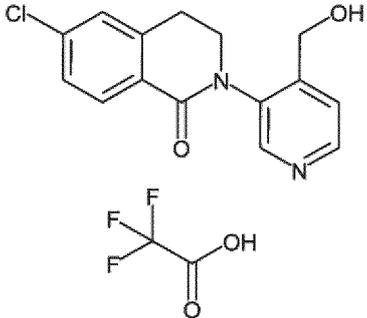
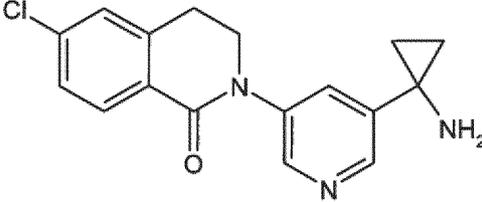
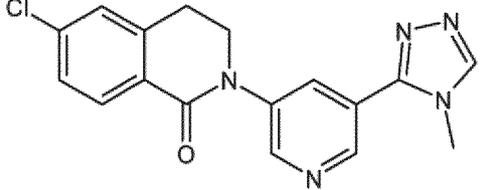
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
38	<p>6-Хлор-2-(6-метил-пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>274,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 2-бром-6-метилпиразине	3[B]
39	<p>6-Хлор-2-[5-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-морфолин-4-ил-метанон	2
40	<p>6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон	2
41	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-N,N-диметилникотинамид</p>  <p>330,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром-N,N-диметилникотинамид	2

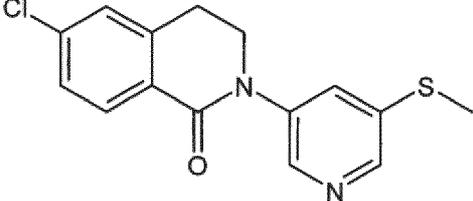
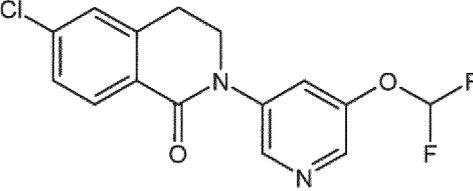
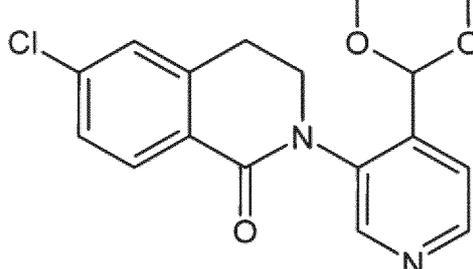
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
42	<p>6-Хлор-2-[5-(пирролидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>356,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-пирролидин-1-ил-метанол	2
43	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-<i>N</i>-метил-никотинамид</p>  <p>316,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром- <i>N</i> -метил-никотинамид	2
44	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-<i>N</i>-циклопропил-никотинамид</p>  <p>342,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром- <i>N</i> -циклопропил-никотинамид	2
45	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-<i>N</i>-(4-фтор-фенил)-никотинамид</p>  <p>396,0</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром- <i>N</i> -(4-фтор-фенил)-никотинамид	2

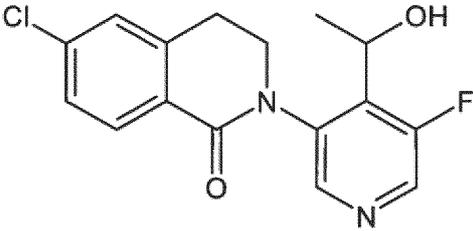
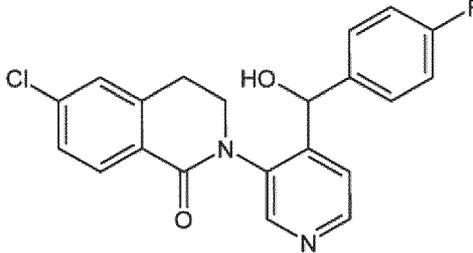
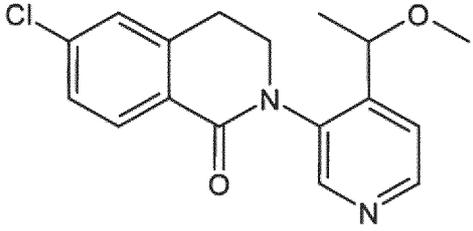
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
46	5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -изохинолин-2-ил)- <i>N</i> -фенил-никотинамид  378,2	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром- <i>N</i> -фенил-никотинамид	2
47	6-Хлор-2-[5-(4,4-дифтор-пиперидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он  406,2	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (3-бром-фенил)-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанон	2
48	6-Хлор-2-[5-(( <i>S</i> )-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он  386,3	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(( <i>S</i> )-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-6)	1
49	6-Хлор-2-[5-(( <i>S</i> )-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он  372,0	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(( <i>S</i> )-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин (промежуточное соединение В-10)	1

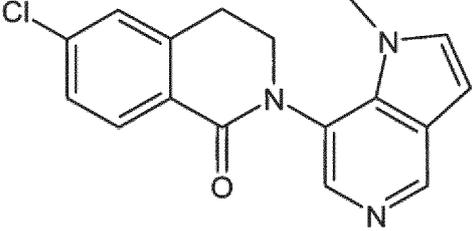
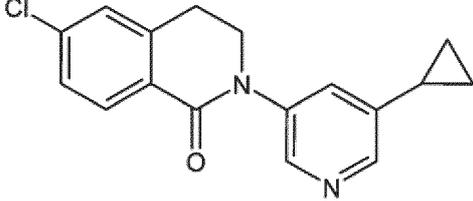
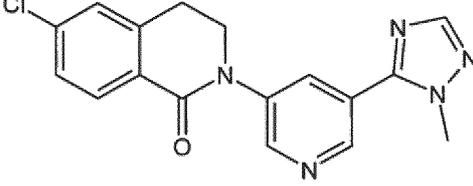
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
50	<p>6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксо-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,0</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (S)-1-(5-бром-пиридин-3-ил)-5-гидроксиметил-пирролидин-2-он (промежуточное соединение В-8)</p>	1
51	<p>6-Хлор-2-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>260,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром-пиримидин</p>	3[B]
52	<p>6-Хлор-2-пиридазин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>260,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-пиридазин</p>	2

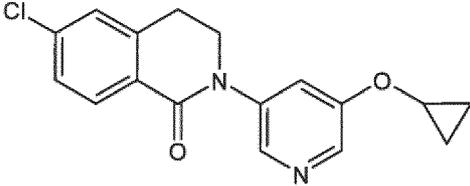
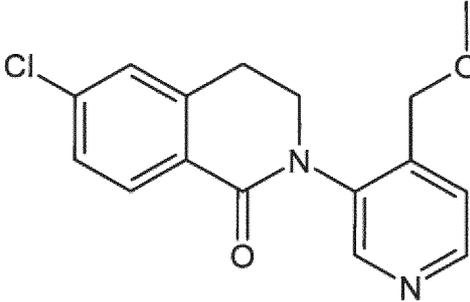
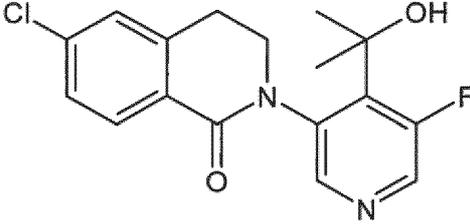
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
53	<p>6-Хлор-2-пиридин-3-ил-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>257,1</p>	6-Хлор-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-6) и 3-бром-пиридин	3[В]
54	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>275,1</p>	6-Хлор-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-6) и 3-бром-5-фтор-пиридин	3[В]
55	<p>6-Хлор-2-[4-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(3-бром-пиридин-4-ил)-этанол	2

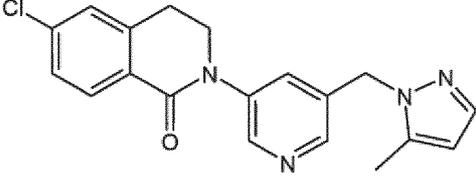
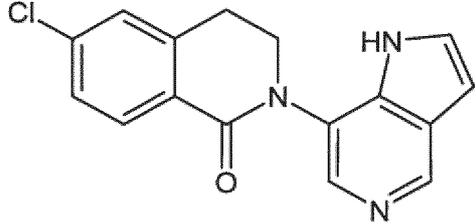
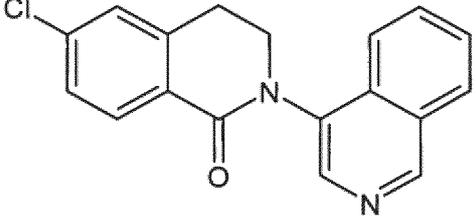
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
56	<p>6-Хлор-2-(4-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он; соединение с трифторуксусной кислотой</p>  <p>289,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (3-бром-4-пиридин-4-ил)-метанол	2
57	<p>2-[5-(1-Амино-циклопропил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>314,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-циклопропиламин	2
58	<p>6-Хлор-2-[5-(4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>339,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин	2

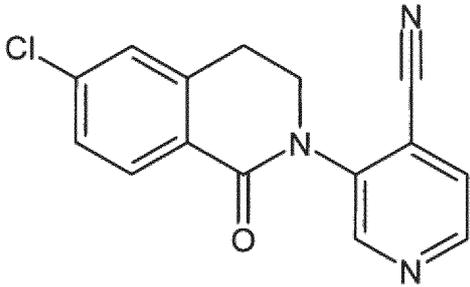
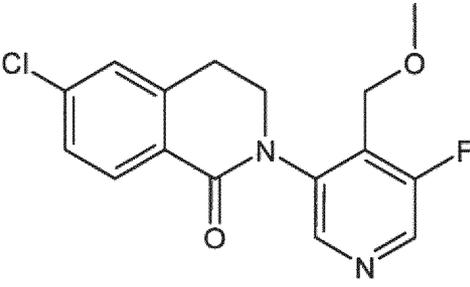
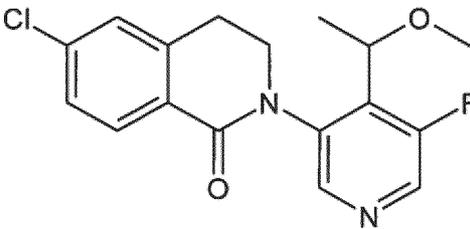
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
59	<p>6-Хлор-2-(5-метилсульфанил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>305,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-метилсульфанил-пиридин</p>	2
60	<p>6-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>325,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин</p>	2
61	<p>6-Хлор-2-(4-диметоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>333,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-диметоксиметил-пиридин</p>	2

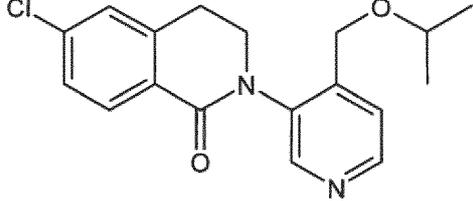
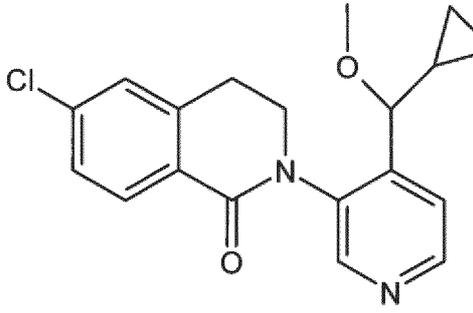
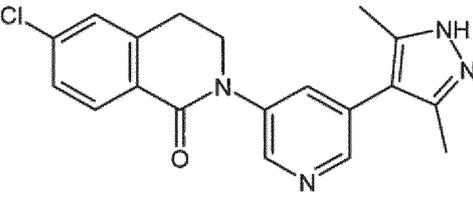
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
62	<p>6-Хлор-2-[5-фтор-4-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>321,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(3-бром-5-фтор-пиридин-4-ил)-этанол</p>	2
63	<p>6-Хлор-2-{4-[(4-фтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>383,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (3-бром-пиридин-4-ил)-(4-фтор-фенил)-метанол</p>	2
64	<p>6-Хлор-2-[4-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>317,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-(1-метокси-этил)-пиридин</p>	2

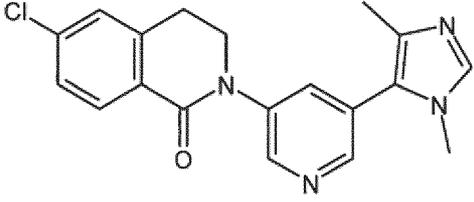
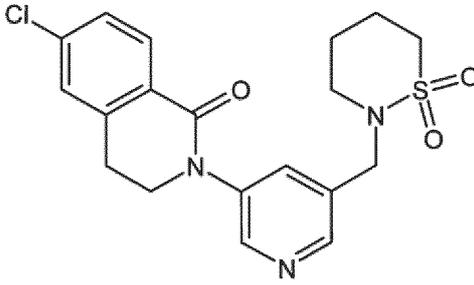
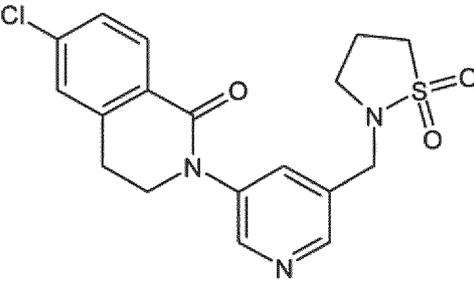
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
65	<p>6-Хлор-2-(1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>312,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 7-бром-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]-пиридин</p>	2
66	<p>6-Хлор-2-(5-циклопропил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>299,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-циклопропил-пиридин</p>	2
67	<p>6-Хлор-2-[5-(2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>340,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин</p>	3[B]

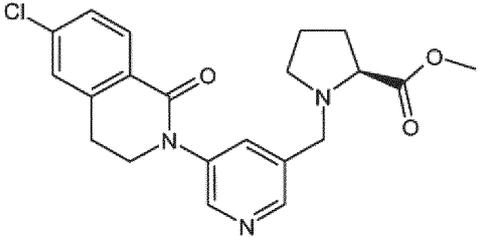
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
68	<p>6-Хлор-2-(5-циклопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>315,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-циклопропокси-пиридин	2
69	<p>6-Хлор-2-(4-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-метоксиметил-пиридин	2
70	<p>6-Хлор-2-[5-фтор-4-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>335,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 2-(3-бром-5-фтор-пиридин-4-ил)-пропан-2-ол	2

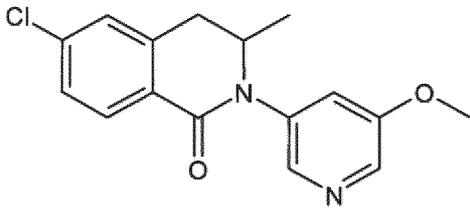
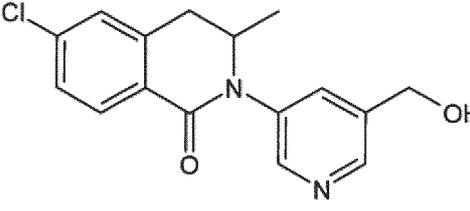
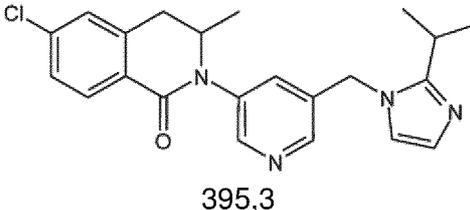
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
71	<p>6-Хлор-2-[5-(5-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(5-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин</p>	3[B]
72	<p>6-Хлор-2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>298,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 7-бром-1H-пирроло[3,2-с]пиридин</p>	2
73	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-он</p>  <p>309,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-изохинолин</p>	3[B]

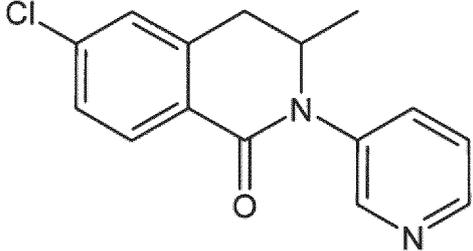
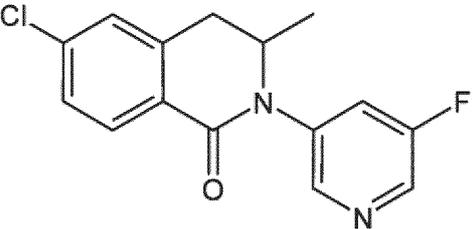
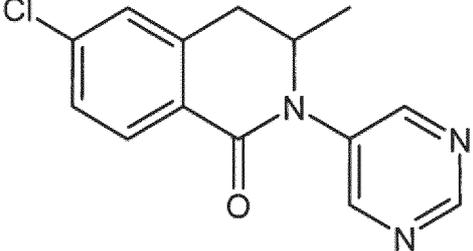
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
74	<p>3-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-изоникотинитрил</p>  <p>284,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-изоникотинитрил	2
75	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-4-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>321,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-фтор-4-метоксиметил-пиридин	2
76	<p>6-Хлор-2-[5-фтор-4-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>335,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-фтор-4-(1-метокси-этил)-пиридин	2

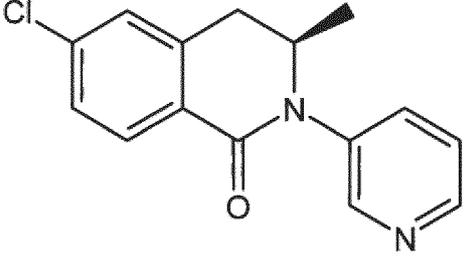
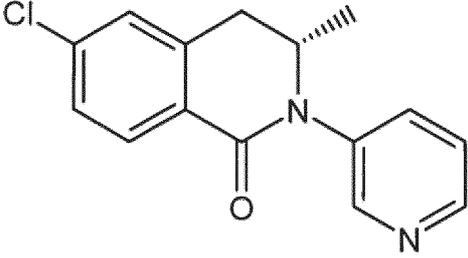
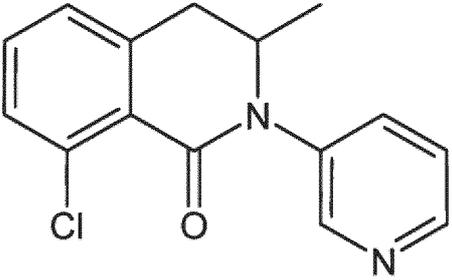
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
77	<p>6-Хлор-2-(4-изопропоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>333,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-изопропоксиметил-пиридин</p>	2
78	<p>6-Хлор-2-[4-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>343,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин</p>	2
79	<p>6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин</p>	3[B]

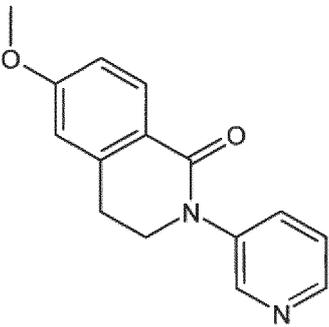
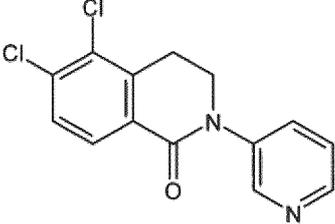
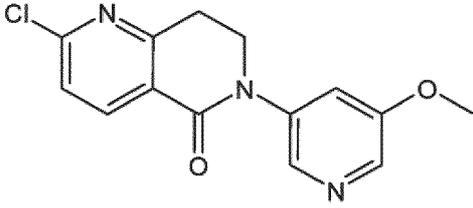
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
80	<p>6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-3H-имидазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(3,5-диметил-3H-имидазол-4-ил)-пиридин</p>	3[V]
81	<p>6-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1<math>\lambda</math><sup>6</sup>-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>406,3</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 2-(5-бром-пиридин-3-илметил)-[1,2]тиазинан-1,1-диоксид (промежуточное соединение В-13)</p>	1
82	<p>6-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1<math>\lambda</math><sup>6</sup>-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>392,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(1,1-диоксо-1<math>\lambda</math><sup>6</sup>-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-14)</p>	1

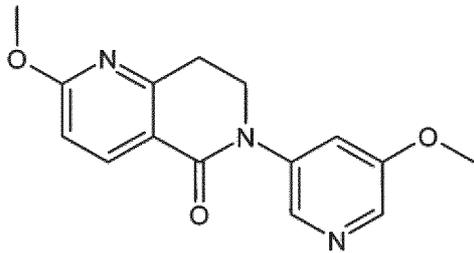
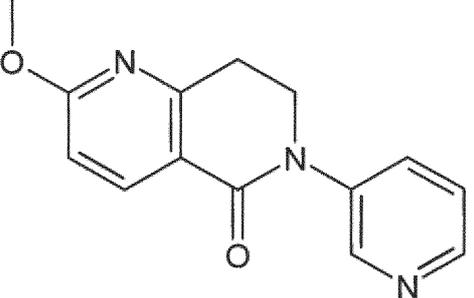
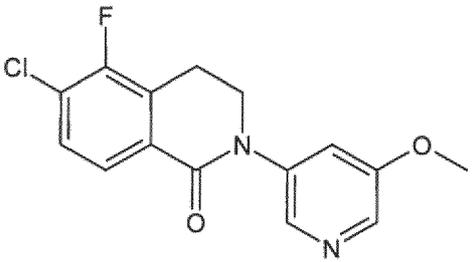
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
83	<p>6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>386,0</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (S)-1-(5-бром-пиридин-3-илметил)-5-(<i>трет</i>-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пирролидин-2-он (промежуточное соединение В-15) to 2-{5-[(S)-2-(<i>трет</i>-бутил-диметил-силанилоксиметил)-5-оксо-пирролидин-1-илметил]-пиридин-3-ил}-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (light brown amorphous solid, МС: 500,3, 502,3 (M+H<sup>+</sup>)) и последующее удаление защитной группы (4 М НСl в диоксане, MeOH 2 ч, КТ),</p>	1
84	<p>(S)-1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый эфир</p>  <p>400,0</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (S)-1-(5-бром-пиридин-3-илметил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый эфир (промежуточное соединение В-16)</p>	1

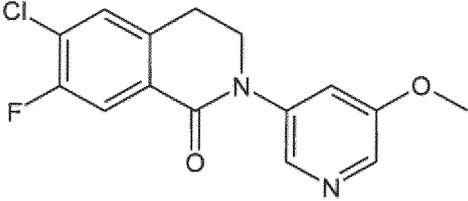
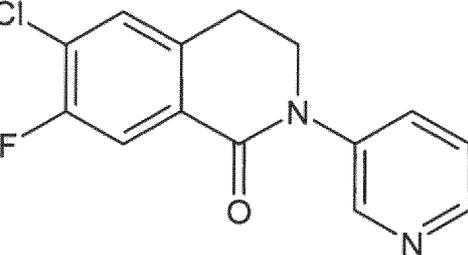
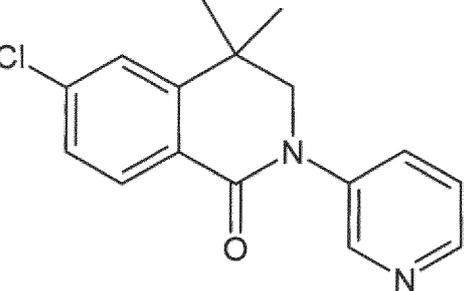
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
85	<p>6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и 3-бром-5-метокси-пиридин	3[В]
86	<p>6-Хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и (5-бром-пиридин-3-ил)-метанол	3[В]
87	<p>6-Хлор-2-[5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>395,3</p>	6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и 3-бром-5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-1)	3[В]

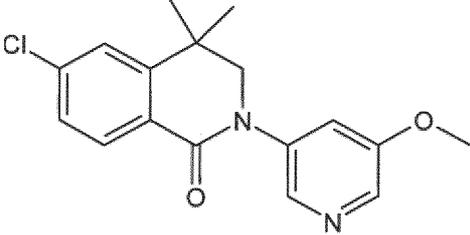
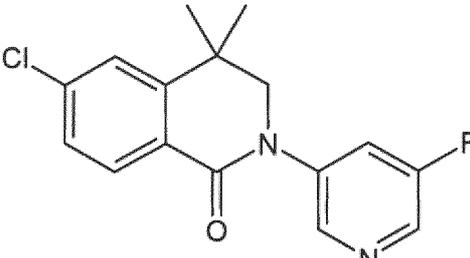
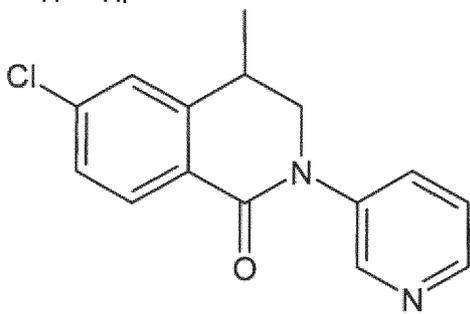
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
88	<p>6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и 3-бром-пиридин	3[V]
89	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>291,1</p>	6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и 3-бром-5-фтор-пиридин	3[V]
90	<p>6-Хлор-3-метил-2-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>274,1</p>	6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и 5-бром-пиримидин	3[V]

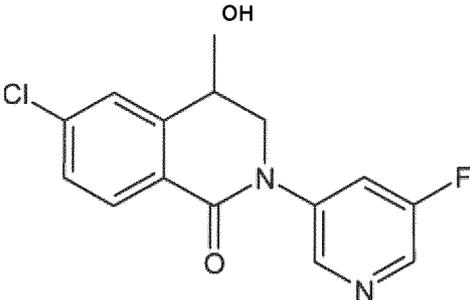
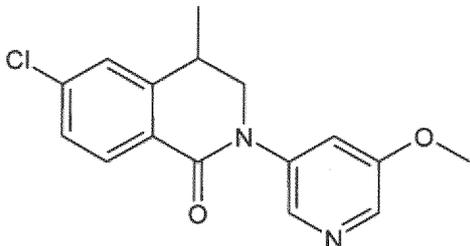
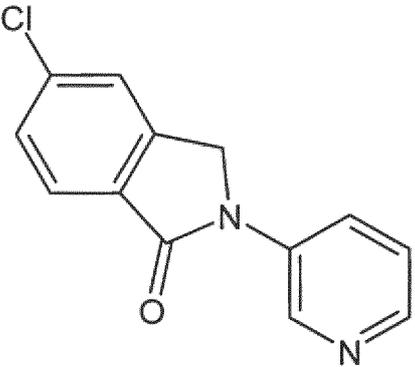
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
91	<p>(R)-6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	(R)-6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1а) и 3-бром-пиридин	3[B]
92	<p>(S)-6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	(S)-6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1b) и 3-бром-пиридин	3[B]
93	<p>8-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	8-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-2) и 3-бром-пиридин	3[B]

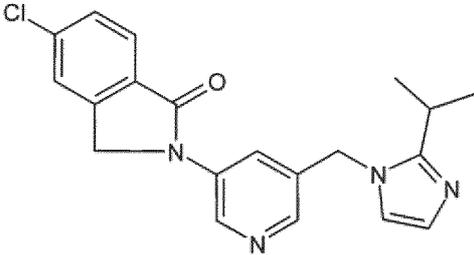
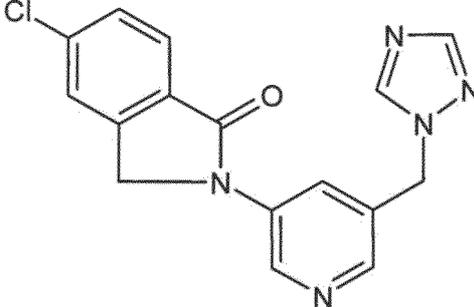
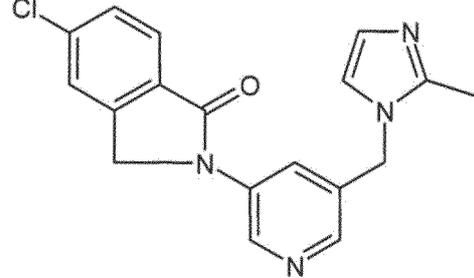
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
94	<p>6-Метокси-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>255,2</p>	6-Метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он и 3-бромпиридин	1
95	<p>5,6-Дихлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>293,0</p>	5,6-Дихлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он и 3-йодпиридин	1
96	<p>2-Хлор-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он</p>  <p>290,2</p>	2-Хлор-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он (промежуточное соединение А-8) и 3-бром-5-метокси-пиридин	2

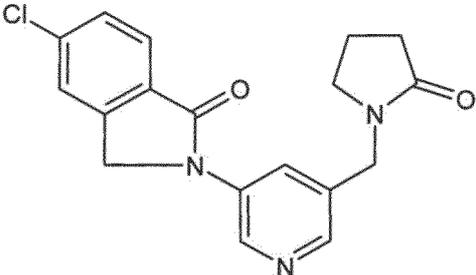
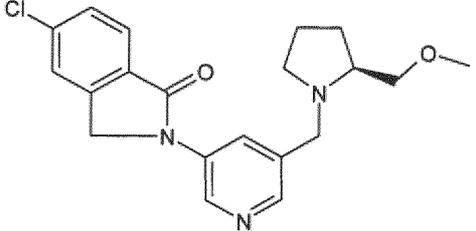
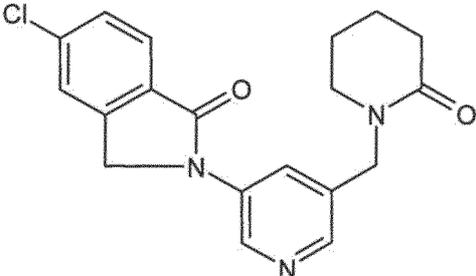
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
97	<p>2-Метокси-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он</p>  <p>286,2</p>	<p>2-Метокси-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он (промежуточное соединение А-9) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	2
98	<p>2-Метокси-6-пиридин-3-ил-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он</p>  <p>256,1</p>	<p>2-Метокси-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он (промежуточное соединение А-9) и 3-бром-пиридин</p>	3[B]
99	<p>6-Хлор-5-фтор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>307,1</p>	<p>6-Хлор-5-фтор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-1) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	2

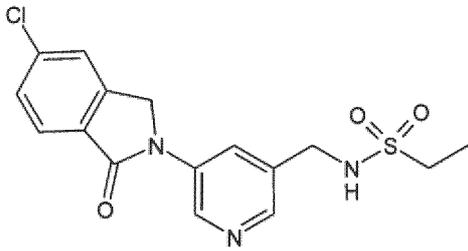
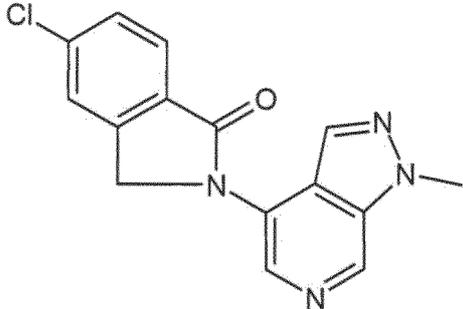
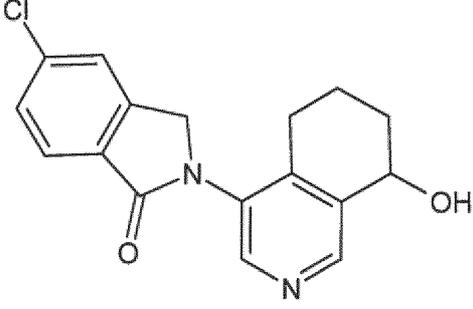
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
100	<p>6-Хлор-7-фтор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>307,1</p>	6-Хлор-7-фтор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-7) и 3-бром-5-метокси-пиридин	2
101	<p>6-Хлор-7-фтор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>277,1</p>	6-Хлор-7-фтор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-7) и 3-бром-пиридин	2
102	<p>6-Хлор-4,4-диметил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>287,2</p>	6-Хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-5) и 3-бром-пиридин	3[B]

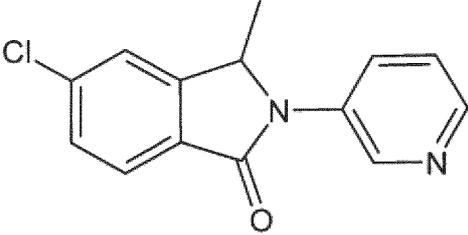
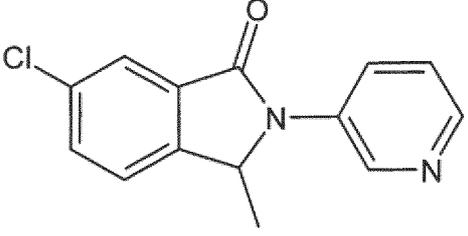
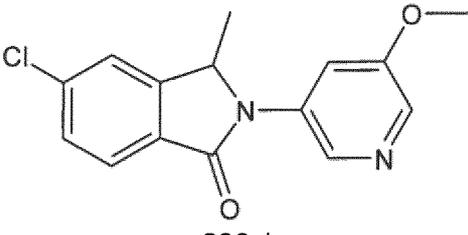
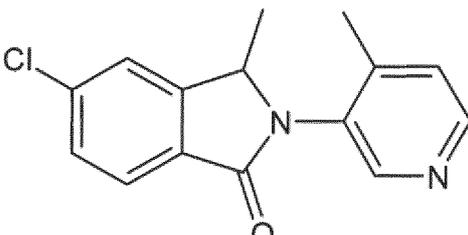
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
103	<p>6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>317,2</p>	<p>6-Хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-5) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	3[B]
104	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>305,2</p>	<p>6-Хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-5) и 3-бром-5-фтор-пиридин</p>	3[B]
105	<p>6-Хлор-4-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	<p>6-Хлор-4-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-4) и 3-бромпиридин</p>	3[B]

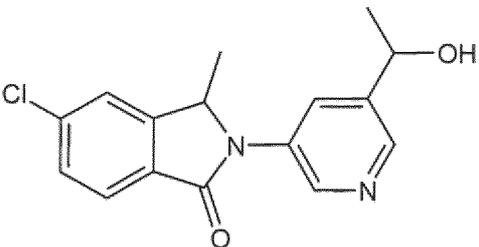
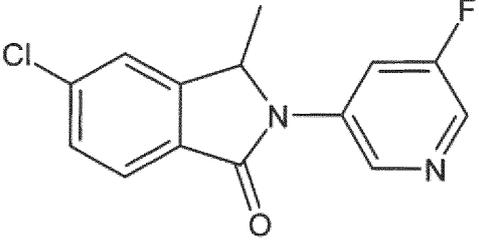
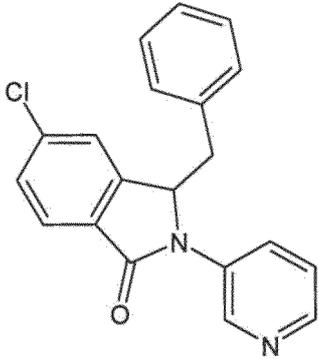
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
106	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>291,1</p>	6-Хлор-4-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-4) и 3-бром-5-фтор-пиридин	3[В]
107	<p>6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>303,2</p>	6-Хлор-4-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-4) и 3-бром-5-метокси-пиридин	3[В]
108	<p>5-Хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>245,1</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-йодпиридин	1

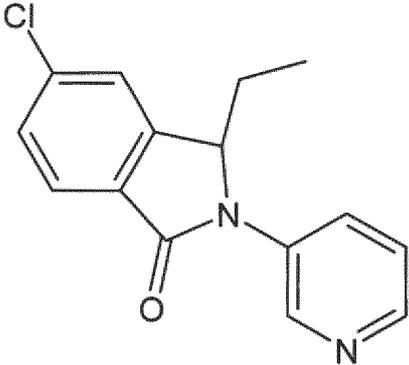
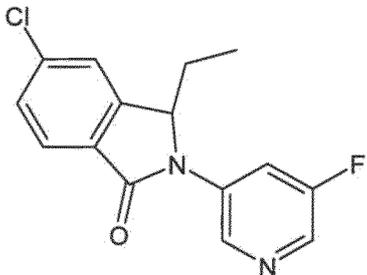
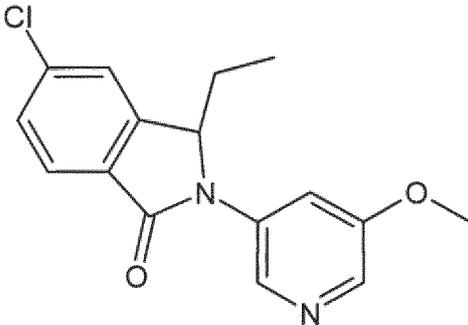
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
109	5-Хлор-2-[5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  367,0	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-бром-5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-1)	1
110	5-Хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  326,2	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-бром-5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин (промежуточное соединение В-3)	1
111	5-Хлор-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  339,1	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-бром-5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-2)	1

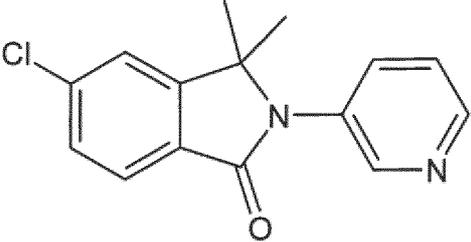
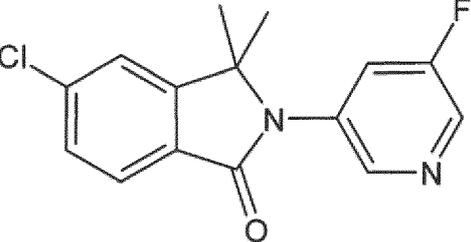
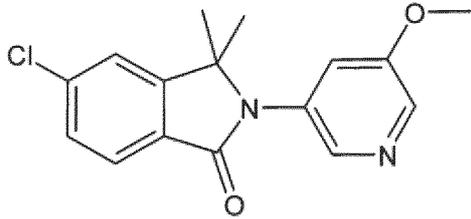
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
112	<p>5-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>342,1</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 1-(5-бром-пиридин-3-илметил)-пирролидин-2-он (промежуточное соединение В-4)	1
113	<p>5-Хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>372,2</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-бром-5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-6)	1
114	<p>5-Хлор-2-[5-(2-оксо-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>356,3</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 1-(5-бром-пиридин-3-илметил)-пиперидин-2-он (промежуточное соединение В-5)	1

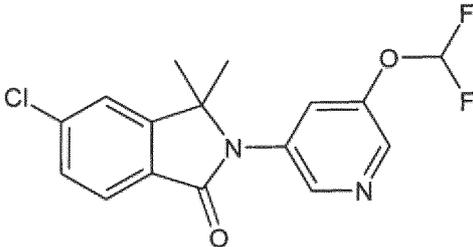
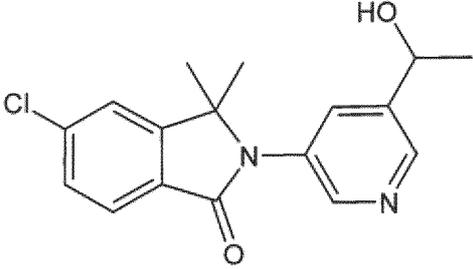
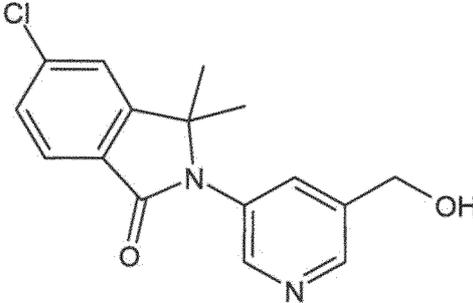
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
115	Этансульфоновой кислоты [5-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид  366,0	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и этансульфоновой кислоты (5-бром-пиридин-3-илметил)-амид (промежуточное соединение В-7)	1
116	5-Хлор-2-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  299,2	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин	1
117	5-Хлор-2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  315,0	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ол (промежуточное соединение В-11)	1

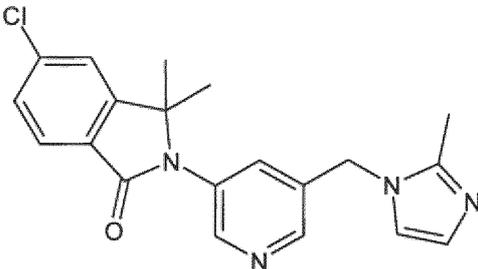
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
118	5-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  259,1	5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-10) и 3-бромпиридин	3[В]
119	6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  259,1	6-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-11) и 3-бромпиридин	3[В]
120	5-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  289,1	5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-10) и 3-бром-5-метокси-пиридин	2
121	5-Хлор-3-метил-2-(4-метил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  273,1	5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-10) и 3-бром-5-метил-пиридин	2

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
122	5-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  303,1	5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-10) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол	2
123	5-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  277,1	5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-10) и 3-бром-5-фтор-пиридин	2
124	3-Бензил-5-хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  335,1	3-Бензил-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-14) и 3-бром-пиридин	2

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
125	5-Хлор-3-этил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  273,2	5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13) и 3-бром-пиридин	2
126	5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  291,2	5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13) и 3-бром-5-фтор-пиридин	2
127	5-Хлор-3-этил-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  303,2	5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13) и 3-бром-5-метокси-пиридин	2

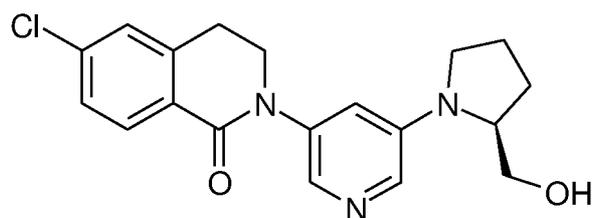
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
128	5-Хлор-3,3-диметил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  273,1	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бромпиридин	3[B]
129	5-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  291,1	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-фтор-пиридин	3[B]
130	5-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  303,1	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-метокси-пиридин	3[B]

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
131	<p>5-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>339,2</p>	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин	2
132	<p>5-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>317,2</p>	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол	2
133	<p>5-Хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>303,2</p>	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и (5-бром-пиридин-3-ил)-метанол	2

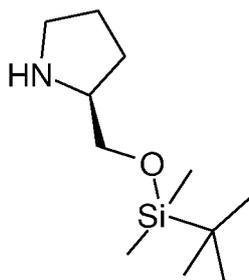
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
134	5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  367,1	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-2)	3[B]

## Пример 135

- 5 6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

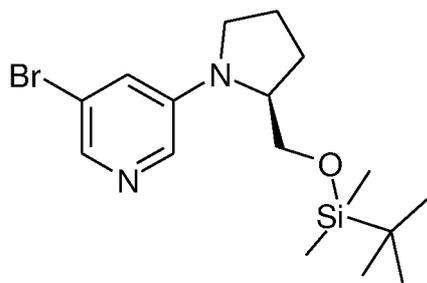


[A] (S)-2-(*трет*-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-пирролидин



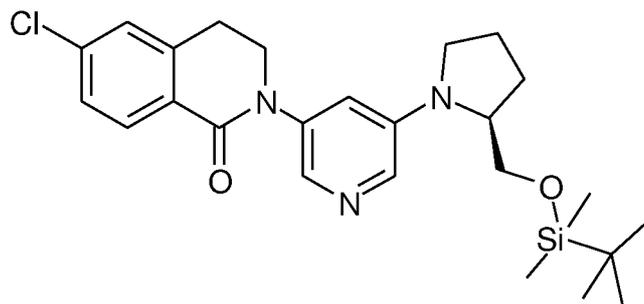
К раствору (S)-пирролидин-2-илметанола (0,69 г, 6,82 ммоль) в ДХМ (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли триэтиламин (TEA) (1,38 г, 13,6 ммоль), а затем TBDMS-Cl (1,03 г, 6,82 ммоль) в ДХМ (3 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и наливали в NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухости с получением соединения, указанного в заголовке (1,11 г, 76%), в виде желтого масла. МС: 216,2 (M+H<sup>+</sup>).

- 10 [B] 3-Бром-5-[(S)-2-(*трет*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пирролидин-1-ил]-  
пиридин



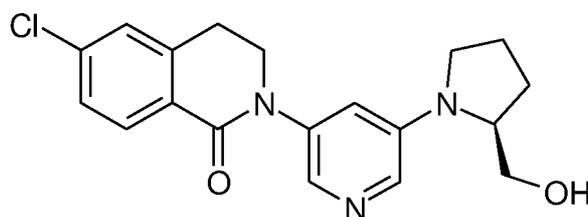
- К раствору сырого (S)-2-((*трет*-бутилдиметилсилилокси)метил)пирролидина (0,455 г, 2,11 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,039 г, 0,042 ммоль) и *рац*-BINAP (0,066 г, 0,106 ммоль). Раствор продували аргоном и нагревали до 85°C в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли *трет*-бутилат натрия (0,406 г, 4,22 ммоль) и 3,5-дибромпиридин (0,5 г, 2,11 ммоль), а затем реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь наливали в насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (20 мл), и водный слой экстрагировали ДХМ (2x 25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (0,412 г, 53%) в виде желтого масла. МС: 371,0, 372,9 (M+H<sup>+</sup>).

[C] 2-{5-[(S)-2-(*трет*-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-пирролидин-1-ил]-  
пиридин-3-ил}-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения В-8, 6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-он (промежуточное соединение А-2) подвергали сочетанию с 3-бром-5-[(*S*)-2-(трет-бутил-диметил-  
5 силанилоксиметил)-пирролидин-1-ил]-пиридином с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла. МС: 472,2 ( $M+H^+$ ).

[D] 6-Хлор-2-[5-((*S*)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-  
дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

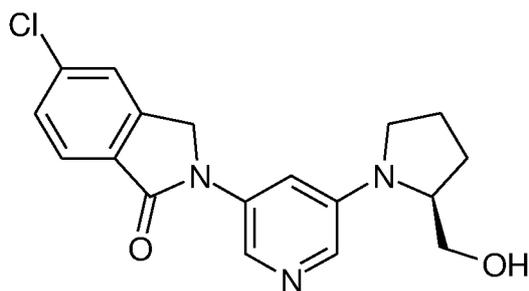


10

К раствору 2-[5-((*S*)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-  
пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она (0,110  
г, 0,233 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,233 мл, 0,932  
ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в  
15 течение 2 ч. Смесь выпаривали до сухости, остаток разбавляли ДХМ (20 мл) и  
промывали NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией  
на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)-ДХМ, с  
получением соединения, указанного в заголовке (0,06 г, 72%), в виде светло-  
20 желтого твердого вещества. МС: 358,0 ( $M+H^+$ ).

#### Пример 136

5-Хлор-2-[5-((*S*)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-  
изоиндол-1-он

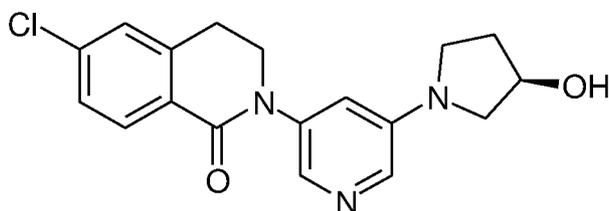


По аналогии с методами, описанным для получения примера 135, 3-бром-5-[(S)-2-(*tert*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пирролидин-1-ил]-пиридин (пример 135[B]) подвергали взаимодействию с 5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-оном с получением 2-{5-[(S)-2-(*tert*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил}-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-она, который подвергали удалению защиты 4 М HCl в диоксане с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 344,0 (M+H<sup>+</sup>).

10

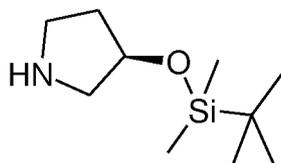
## Пример 137

6-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



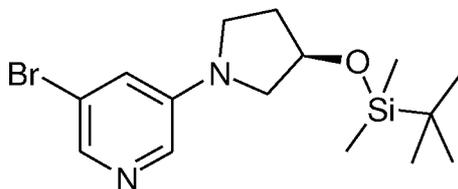
15

[A] (R)-3-бром-5-(3-(*tert*-бутилдиметилсилилокси)пирролидин-1-ил)пиридин



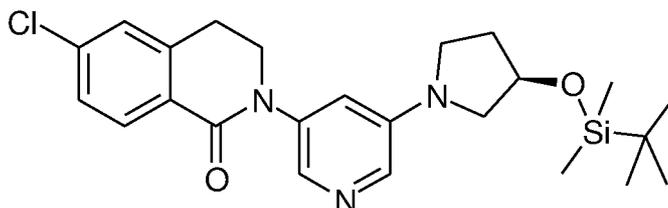
По аналогии с методом, описанным для получения примера 135[A], (R)-пирролидин-3-ол подвергали взаимодействию с TBDMS-Cl в присутствии TEA с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла. МС: 202,2 (M+H<sup>+</sup>).

[B] 3-Бром-5-[(R)-3-(*трет*-бутил-диметил-силанилокси)-пирролидин-1-ил]-  
пиридин



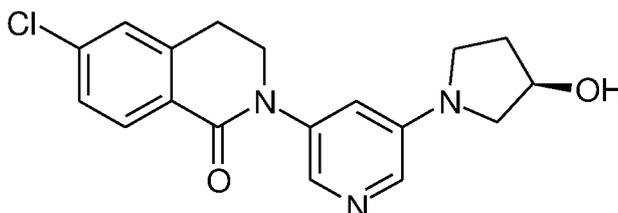
По аналогии с методом, описанным для получения 135[B], (R)-3-бром-5-(3-  
5 (*трет*-бутилдиметилсилилокси)пирролидин-1-ил)пиридин подвергли  
взаимодействию с 3,5-дибромпиридином в присутствии  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , *рац*-BINAP и  
*трет*-бутилатом натрия с получением соединения, указанного в заголовке, в  
виде желтого масла. МС: 357,1, 359,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10 [C] 2-{5-[(R)-3-(*трет*-Бутил-диметил-силанилокси)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-  
ил}-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного  
соединения В-8, 6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-он (промежуточное  
15 соединение А-2) подвергали сочетанию с 3-бром-5-[(R)-3-(*трет*-бутил-диметил-  
силанилокси)-пирролидин-1-ил]-пиридином с получением соединения, указанного  
в заголовке, в виде желтого масла. МС: 458,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

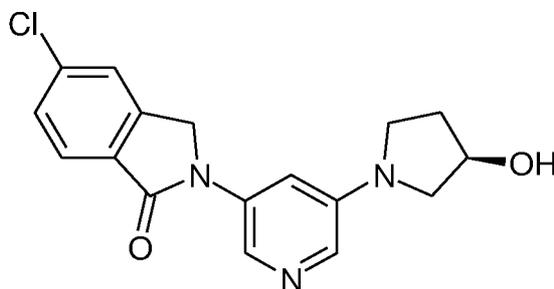
[D] 6-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-  
20 изохинолин-1-он



По аналогии с методом, описанным в примере 135[D], 2-{5-[(R)-3-(*трет*-бутил-диметил-силанилокси)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил}-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он подвергали удалению защиты 4 М HCl в диоксане с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белой пены. МС: 344,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 138

5-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



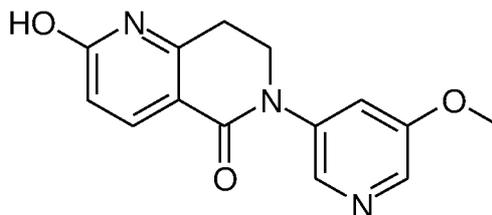
10

По аналогии с методами, описанными для получения примера 137, 3-бром-5-[(R)-3-(*трет*-бутил-диметил-силанилокси)-пирролидин-1-ил]-пиридин (пример 137[B]) подвергли взаимодействию с 5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-оном с получением 2-{5-[(R)-3-(*трет*-бутил-диметил-силанилокси)-пирролидин-1-ил]-пиридин-3-ил}-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-она, который затем подвергали удалению защиты 4 М HCl в диоксане с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 330,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

#### Пример 139

20 2-Гидрокси-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6*H*-[1,6]нафтиридин-5-он

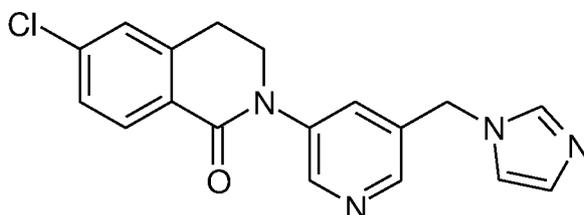


2-Метокси-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6*H*-[1,6]нафтиридин-5-он (445 мг, 1,56 ммоль) (пример 97) суспендировали в 2 мл водного раствора концентрированной HCl в 1,4-диоксане (2:1) и нагревали при 80°C в течение 3

часов, после чего растворитель удаляли в вакууме. После экстракции между EtOAc и H<sub>2</sub>O органический слой промывали водным насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали  
 5 препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (4,9 мг), в виде белого твердого вещества. МС: 270,2 (M+H<sup>+</sup>).

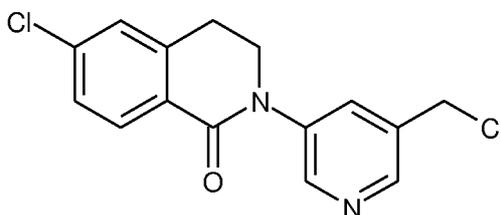
## Пример 140

6-Хлор-2-(5-имидазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



10

[A] 6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

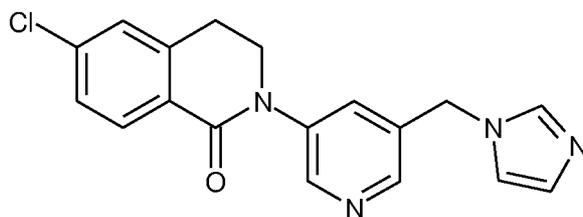


Тионилхлорид (1,4 мл, 19,0 ммоль) медленно добавляли при 0°C к  
 15 раствору 6-хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (пример 3[B]) (1,1 г, 3,8 ммоль) в ДХМ (50 мл). После добавления реакцию смесь перемешивали при 2-5°C в течение 2 часов, после чего ее наливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над  
 20 безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (1,42 г, 92%) в виде светло-желтоватого твердого вещества. МС: 307,0 и 309,0 (M+H<sup>+</sup>).

[B] 6-Хлор-2-(5-имидазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-

25

он

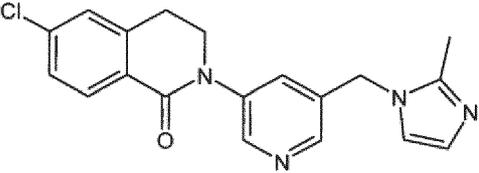
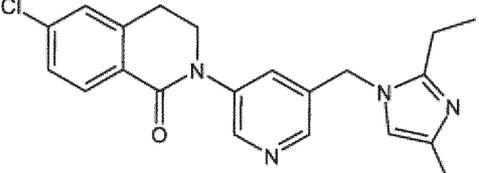
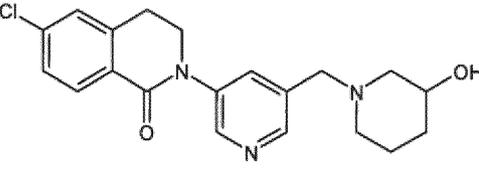
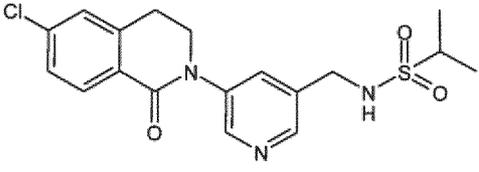


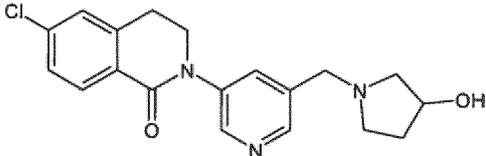
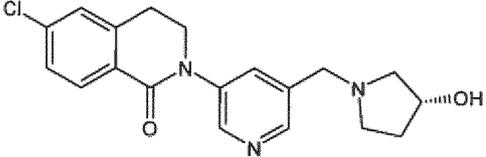
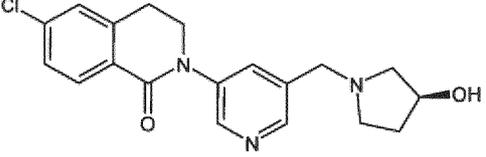
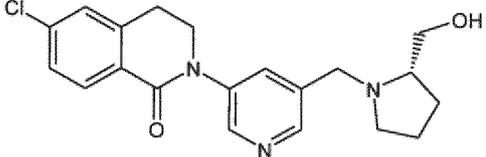
К раствору 1*H*-имидазола (50 мг, 0,73 ммоль), растворенного в ДМФ (5,0 мл), добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 25 мг, 0,63 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 2-5°C в течение 0,5 ч, после чего добавляли 6-хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (пример 140[A]) (85 мг, 0,28 ммоль). Затем смесь перемешивали при 2-5°C дополнительно в течение 2 часов, после чего ее подогрели до комнатной температуры и налили в воду (5,0 мл). После экстракции EtOAc (2 x 50 мл) органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (30 мг, 31%), в виде белой пены. МС: 339,2 (M+H<sup>+</sup>).

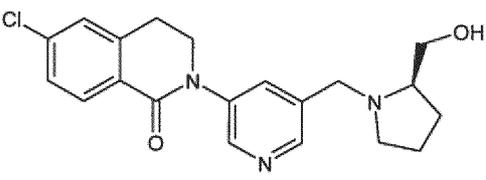
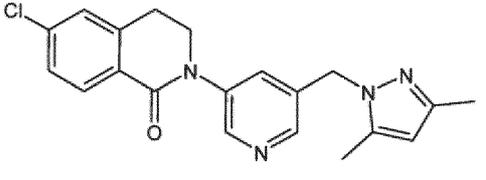
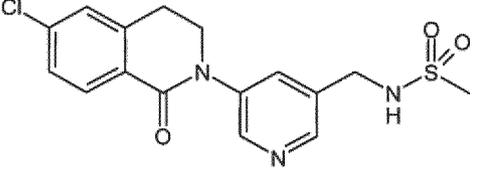
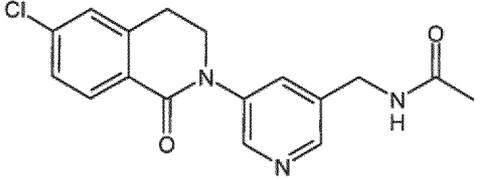
Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 2, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 140, используя соответствующие исходные вещества.

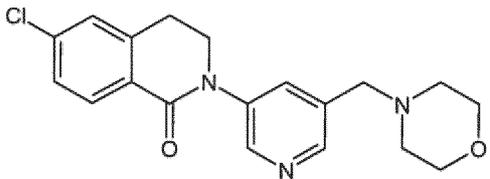
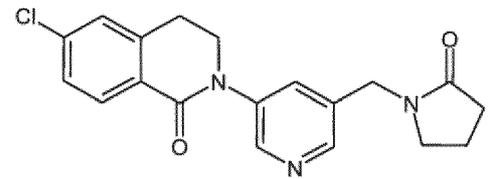
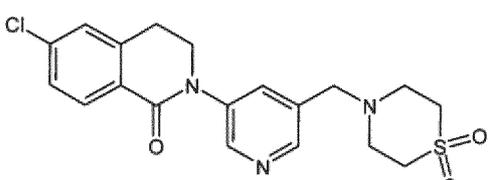
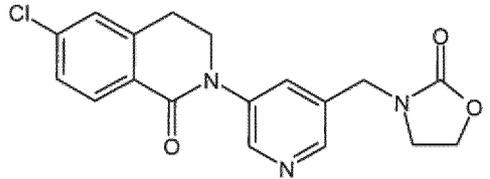
Таблица 2

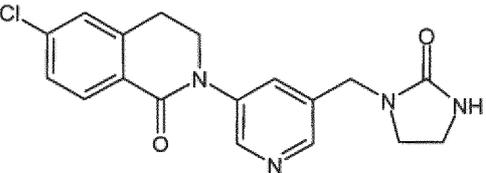
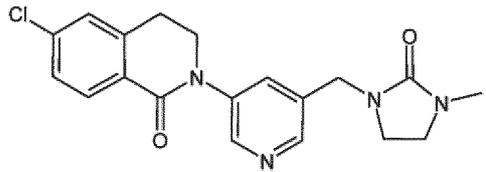
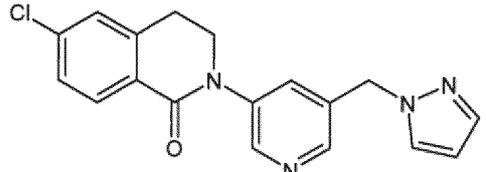
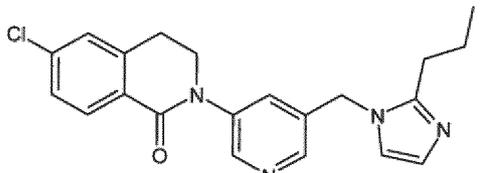
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
141	6-Хлор-2-[5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он  381,1	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-изопропил-1 <i>H</i> -имидазол

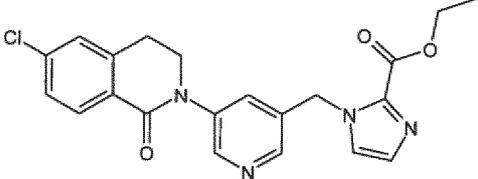
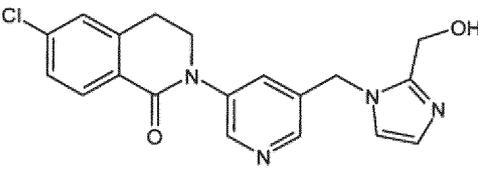
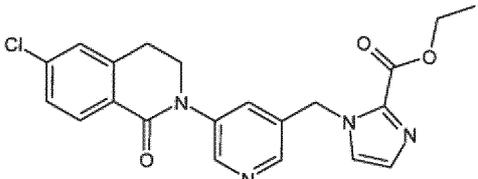
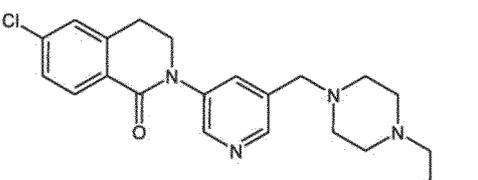
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
142	<p>6-Хлор-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-метил-1H-имидазол
143	<p>6-Хлор-2-[5-(2-этил-4-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>381,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-этил-4-метил-1H-имидазол
144	<p>6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и пиперидин-3-ол
145	<p>Пропан-2-сульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>394,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и пропан-2-сульфоновой кислоты амид

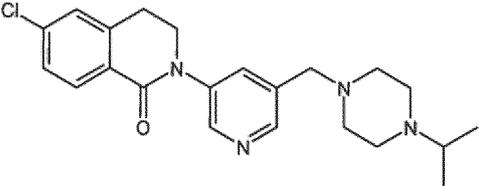
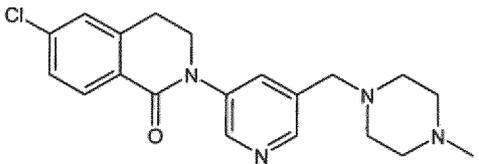
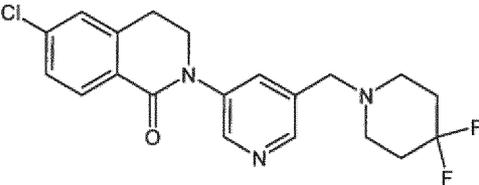
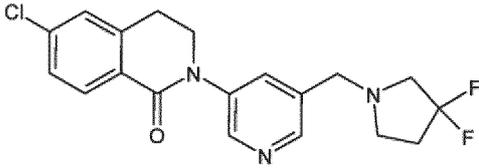
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
146	<p>6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>358,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и пирролидин-3-ол
147	<p>6-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>358,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (R)-пирролидин-3-ол
148	<p>6-Хлор-2-[5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>358,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (S)-пирролидин-3-ол
149	<p>6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (S)-1-пирролидин-2-ил-метанол

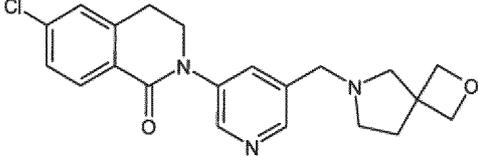
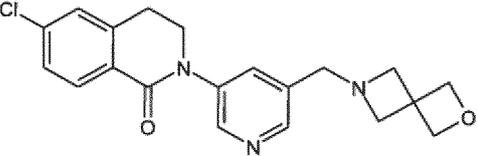
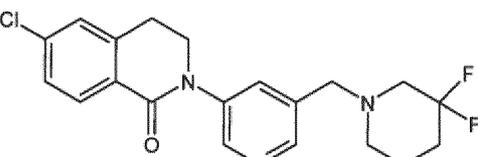
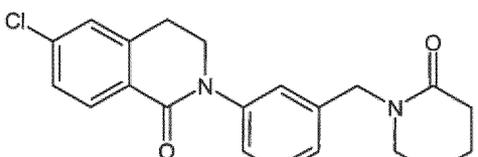
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
150	<p>6-Хлор-2-[5-((R)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (R)-1-пирролидин-2-ил-метанол
151	<p>6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>367,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3,5-диметил-1H-пиразол
152	<p>N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>366,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и метансульфонамид
153	<p>N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-ацетамид</p>  <p>330,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и ацетамид

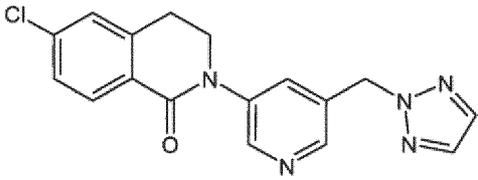
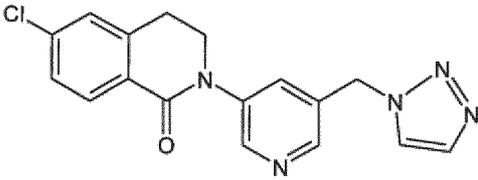
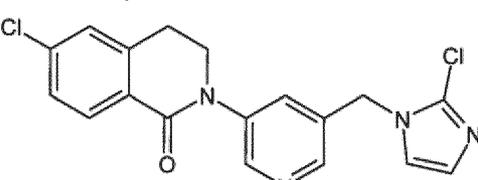
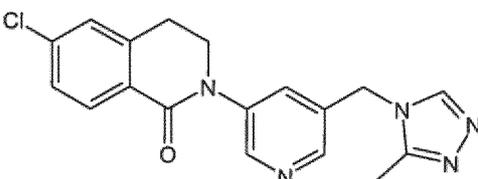
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
154	<p>6-Хлор-2-(5-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>358,3</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и морфолин
155	<p>6-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>356,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и пирролидин-2-он
156	<p>6-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>406,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и тиоморфолин-1,1-диоксид
157	<p>6-Хлор-2-[5-(2-оксо-оксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>358,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и оксазолидин-2-он

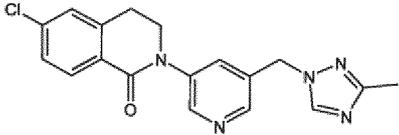
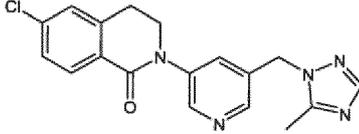
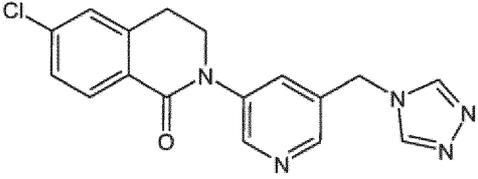
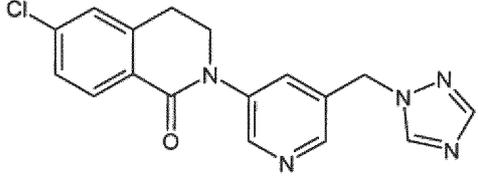
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
158	<p>6-Хлор-2-[5-(2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>357,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и имидазолидин-2-он
159	<p>6-Хлор-2-[5-(3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>371,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1-метил-имидазолидин-2-он
160	<p>6-Хлор-2-(5-пиразол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>339,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1H-пиразол
161	<p>6-Хлор-2-[5-(2-пропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>381,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-пропил-1H-имидазол

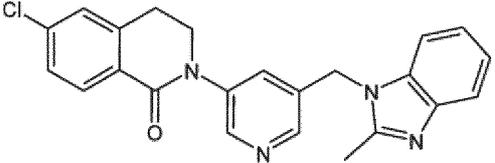
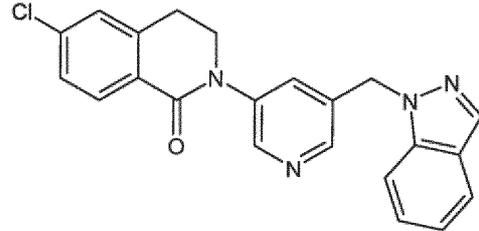
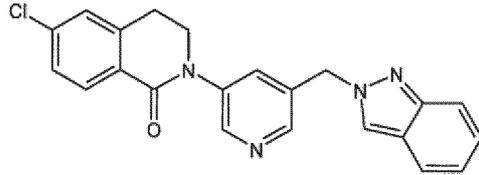
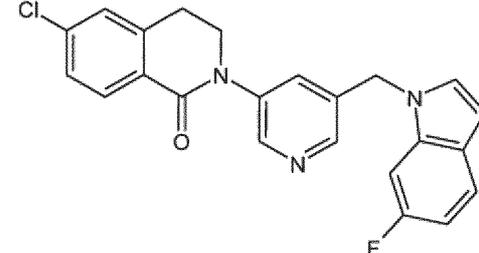
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
162	<p>1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-1<i>H</i>-имидазол-2-карбоновой кислоты этиловый эфир</p>  <p>411,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1 <i>H</i> -имидазол-2-карбоновой кислоты этиловый эфир
163	<p>6-Хлор-2-[5-(2-гидроксиметил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>369,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)-метанол
164	<p>6-Хлор-2-[5-(оксетан-3-иламинометил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>344,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140[A]) и оксетан-3-иламин
165	<p>6-Хлор-2-{5-[4-(2-гидрокси-этил)-пиперазин-1-илметил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>401,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-пиперазин-1-ил-этанол

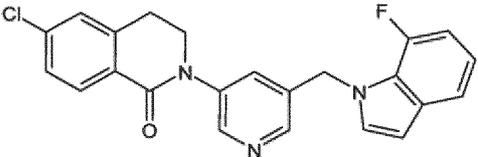
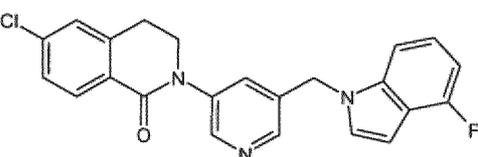
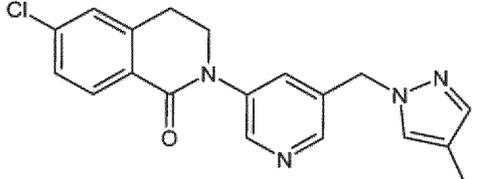
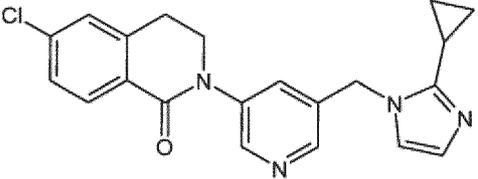
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
166	<p>6-Хлор-2-[5-(4-изопропил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>399,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1-изопропил-пиперазине
167	<p>6-Хлор-2-[5-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>371,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1-метил-пиперазине
168	<p>6-Хлор-2-[5-(4,4-дифтор-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>392,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 4,4-дифтор-пиперидин
169	<p>6-Хлор-2-[5-(3,3-дифтор-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>378,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3,3-дифтор-пирролидин

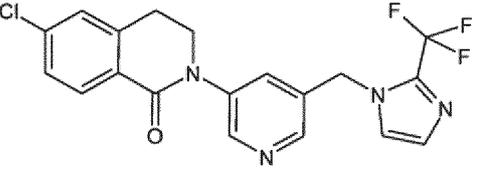
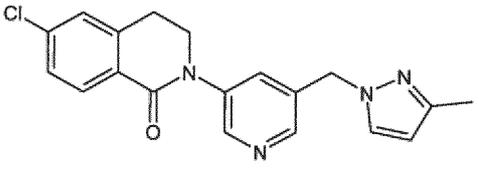
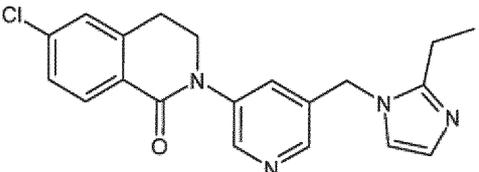
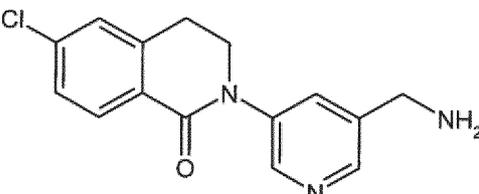
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
170	<p>6-Хлор-2-[5-(2-окса-6-азаспиро[3,4]окт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>384,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-окса-6-азаспиро[3,4]octane
171	<p>6-Хлор-2-[5-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гепт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>370,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан
172	<p>6-Хлор-2-[5-(3,3-дифторпиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>392,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3,3-дифторпиперидин
173	<p>6-Хлор-2-[5-(2-оксопиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>370,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и пиперидин-2-он

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
174	<p>6-Хлор-2-(5-[1,2,3]триазол-2-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>340,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2H-[1,2,3]триазол
175	<p>6-Хлор-2-(5-[1,2,3]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>340,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1H-[1,2,3]триазол
176	<p>6-Хлор-2-[5-(2-хлор-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>373,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-хлор-1H-имидазол
177	<p>6-Хлор-2-[5-(3-метил-[1,2,4]триазол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>354,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3-метил-4H-[1,2,4]триазол

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
178	<p>6-Хлор-2-[5-(5-метил-[1,2,4]триазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он; смесь с 6-хлор-2-[5-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-оном</p>   <p>354,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 5-метил-1H-[1,2,4]триазол
179	<p>6-Хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-4-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>340,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 4H-[1,2,4]триазол
180	<p>6-Хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>340,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1H-[1,2,4]триазол

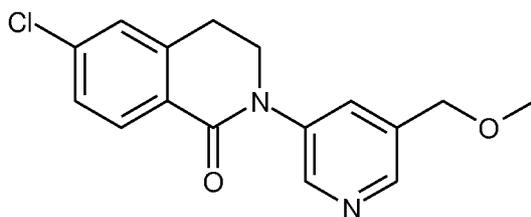
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
181	<p>6-Хлор-2-[5-(2-метил-бензоимдазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>403,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-метил-1H-бензоимдазол
182	<p>6-Хлор-2-(5-индазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>389,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1H-индазол
183	<p>6-Хлор-2-(5-индазол-2-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>389,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2H-индазол
184	<p>6-Хлор-2-[5-(6-фтор-индол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>406,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 6-фтор-1H-индол

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
185	<p>6-Хлор-2-[5-(7-фтор-индол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>406,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 7-фтор-1H-индол
186	<p>6-Хлор-2-[5-(4-фтор-индол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>406,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 4-фтор-1H-индол
187	<p>6-Хлор-2-[5-(4-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 4-метил-1H-пиразол
188	<p>6-Хлор-2-[5-(2-циклопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>379,3</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-циклопропил-1H-имидазол

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
189	<p>6-Хлор-2-[5-(2-трифторметил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>407,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-трифторметил-1H-имидазол
190	<p>6-Хлор-2-[5-(3-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3-метил-1H-пиразол
191	<p>6-Хлор-2-[5-(2-этил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>367,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-этил-1H-имидазол
192	<p>2-(5-Аминометил-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>288,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1,6 М аммиак в диоксане

## Пример 193

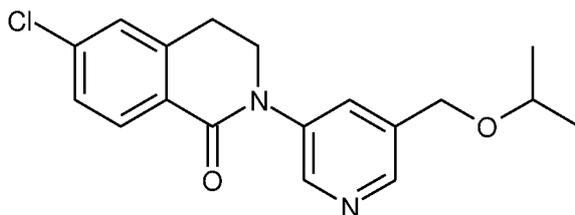
6-Хлор-2-(5-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



К раствору 6-хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она (пример 3) (28,8 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaN (8 мг, 0,2 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при комнатной температуре. После прекращения выделения водорода раствор метилиодида (0,2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям, и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (4,5 мг, 14,8%), в виде белого твердого вещества. МС: (M+H)<sup>+</sup> 303,1.

#### Пример 194

15 6-Хлор-2-(5-изопропоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

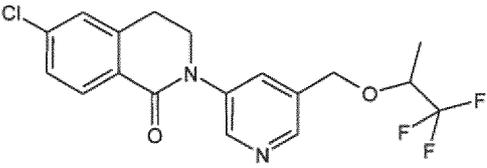
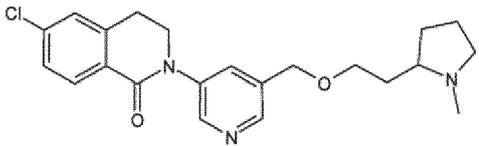
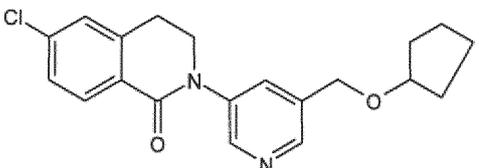
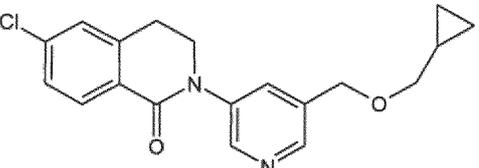


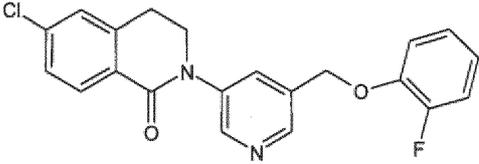
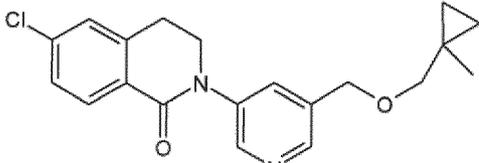
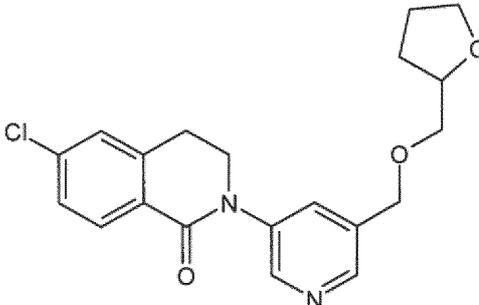
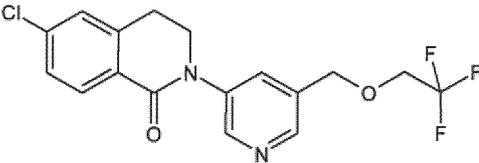
К раствору пропан-2-ола (3,6 мг, 0,06 ммоль) в сухом ДМФ (1 мл) добавляли NaN (1,5 мг, 0,06 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего добавляли 6-хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (15 мг, 0,05 ммоль, пример 140[A]). Затем полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего ее наливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2x 5 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с

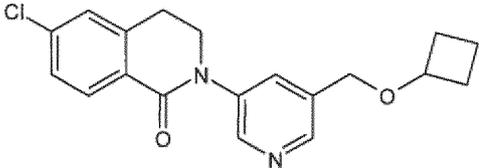
получением соединения, указанного в заголовке (8 мг, 48%), в виде белого твердого вещества. МС: 331,1 (M+H<sup>+</sup>).

Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 3, были  
5 получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 194, используя соответствующие исходные вещества.

Таблица 3

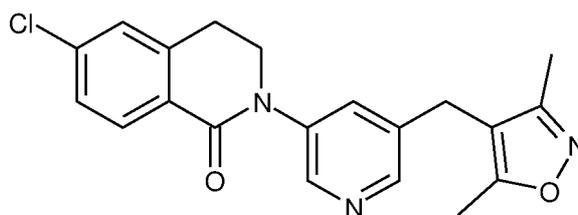
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
195	<p>6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-метил-этоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1,1,1-трифтор-пропан-2-ол</p>
196	<p>6-Хлор-2-{5-[2-(1-метил-пирролидин-2-ил)-этоксиметил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>400,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-(1-метил-пирролидин-2-ил)-этанол</p>
197	<p>6-Хлор-2-(5-циклопентилоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>357,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и циклопентанол</p>
198	<p>6-Хлор-2-(5-циклопропилметоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>343,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и циклопропил-метанол</p>

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
199	<p>6-Хлор-2-[5-(2-фтор-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>383,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-фтор-phenol</p>
200	<p>6-Хлор-2-[5-(1-метил-циклопропилметоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>357,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (1-метил-циклопропил)-метанол</p>
201	<p>6-Хлор-2-[5-(тетрагидро-фуран-2-илметоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>373,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (тетрагидро-фуран-2-ил)-метанол</p>
202	<p>6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-этоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>371,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2,2,2-трифтор-этанол</p>

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
203	6-Хлор-2-(5-циклобутоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  343,2	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и циклобутанол

## Пример 204

6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-изоксазол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



5

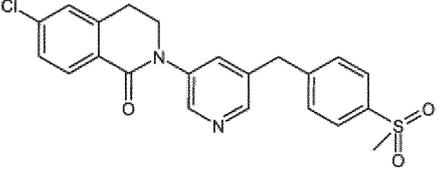
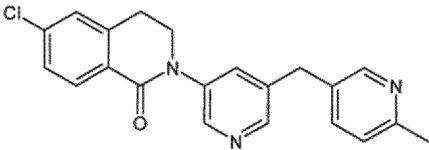
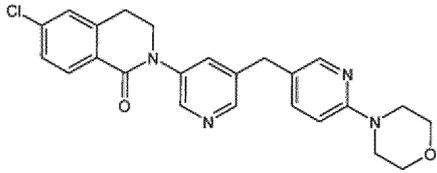
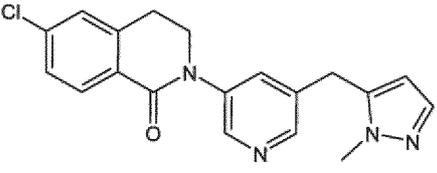
6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) (75 мг, 0,25 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 мг, 0,025 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80 мг, 0,75 ммоль) и 3,5-диметилизоксазол-4-бороновую кислоту (45 мг, 0,32 ммоль) растворяли в диоксане (4,0 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 120°C в течение 3 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 125 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (10 мг, 10,9%) в виде светло-желтоватого твердого вещества. МС: 368,2 (M+H<sup>+</sup>).

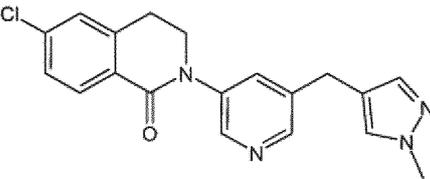
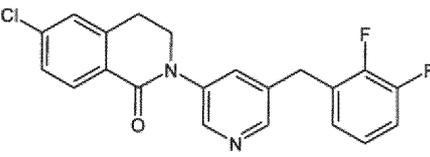
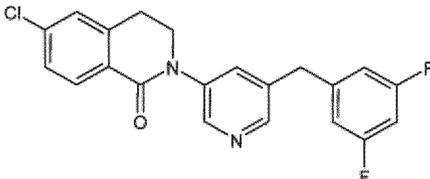
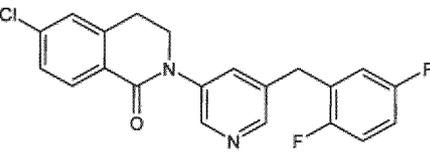
15

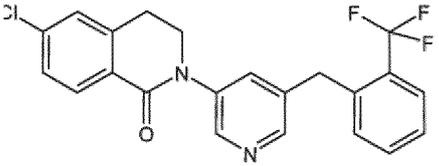
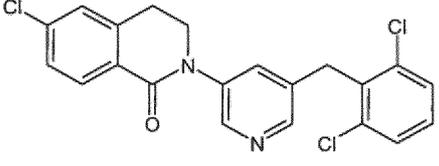
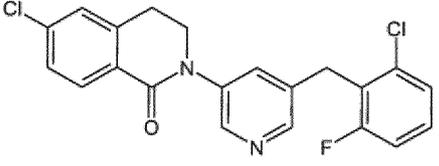
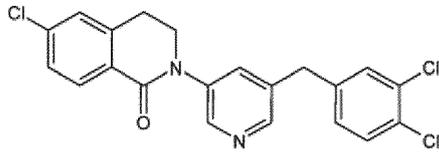
Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 4, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 204, используя соответствующие исходные вещества.

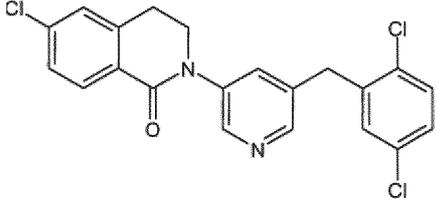
20

Таблица 4

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
205	<p>6-Хлор-2-[5-(4-метансульфонил-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>427,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 4-(метилсульфонил)фенилбороновая кислота</p>
206	<p>6-Хлор-2-[5-(6-метил-пиридин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>364,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-метил-5-пиридинилбороновая кислота</p>
207	<p>6-Хлор-2-[5-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>435,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-(морфолин-4-ил)пиридин-5-бороновой кислоты пинаколовый эфир</p>
208	<p>6-Хлор-2-[5-(2-метил-2H-пиразол-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A])) и 1-метил-1H-пиразол-5-бороновой кислоты пинаколовый эфир</p>

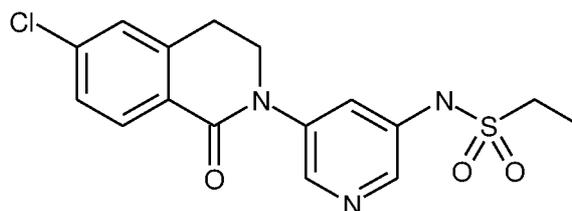
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
209	<p>6-Хлор-2-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир</p>
210	<p>6-Хлор-2-[5-(2,3-дифтор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2,3-дифторфенилбороновая кислота</p>
211	<p>6-Хлор-2-[5-(3,5-дифтор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3,5-дифторфенилбороновая кислота</p>
212	<p>6-Хлор-2-[5-(2,5-дифтор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2,5-дифторфенилбороновая кислота</p>

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
213	<p>6-Хлор-2-[5-(2-трифторметил-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он</p>  <p>417,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он (пример 140[A]) и 2-трифторметилфенилбороновая кислота</p>
214	<p>6-Хлор-2-[5-(2,6-дихлор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он</p>  <p>417,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он (пример 140[A]) и 2,6-дихлорфенилбороновая кислота</p>
215	<p>6-Хлор-2-[5-(2-хлор-6-фтор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он</p>  <p>401,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он (пример 140[A]) и 2,6-дихлорфенилбороновая кислота</p>
216	<p>6-Хлор-2-[5-(3,4-дихлор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он</p>  <p>417,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он (пример 140[A]) и 3,4-дихлорфенилбороновая кислота</p>

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
217	<p>6-Хлор-2-[5-(2,5-дихлорбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>417,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2,5-дихлорфенилбороновая кислота</p>

## Пример 218

Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-амид



5

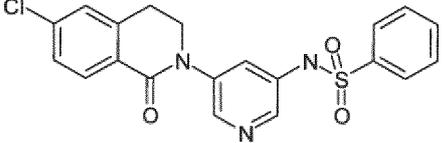
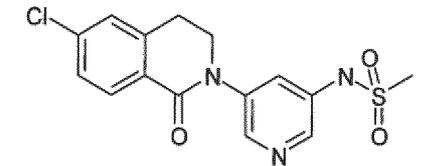
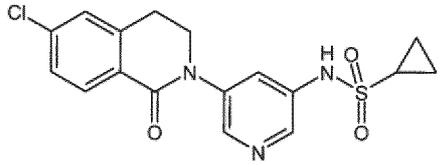
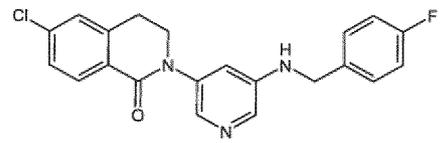
CuI (1,9 мг, 0,01 ммоль), L-пролин (2,3 мг, 0,02 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 мг, 0,2 ммоль) добавляли в раствор 2-(5-бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (пример 7) (33,7 мг, 0,1 ммоль) и этансульфоновой кислоты амида (10,9 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (3 мл). Полученную в результате

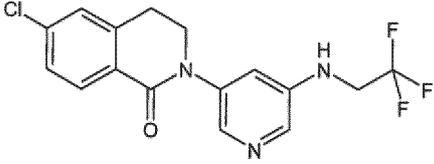
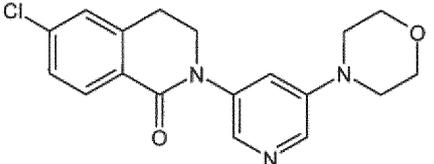
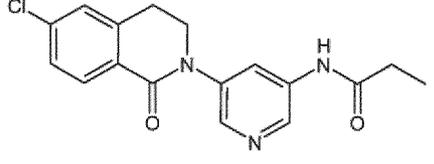
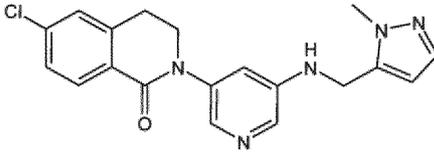
10 реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (7,3 мг, 20%), в виде белого

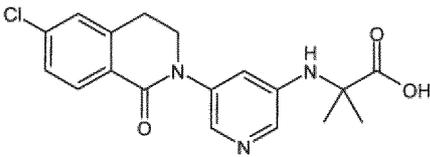
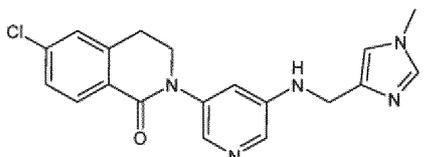
15 твердого вещества. МС: 366,1 (M+H<sup>+</sup>).

Следующие соединения, перечисленные в таблице 5, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 218, используя соответствующие исходные вещества.

Таблица 5

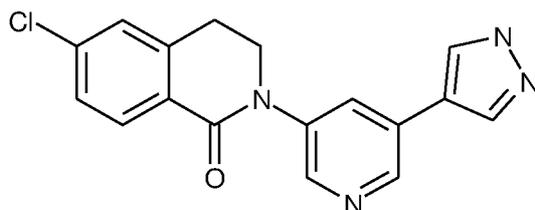
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
219	<p><i>N</i>-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-бензолсульфонамид</p>  <p>414,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и бензолсульфонамид
220	<p><i>N</i>-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-метансульфонамид</p>  <p>352,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и метансульфонамид
221	<p>Циклопропансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-амид</p>  <p>378,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и циклопропансульфоновой кислоты амид
222	<p>6-Хлор-2-[5-(4-фтор-бензиламино)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>382,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и 4-фтор-бензиламин

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
223	<p>6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифторэтиламино)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>356,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и 2,2,2-трифтор-этиламин
224	<p>6-Хлор-2-(5-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>344,2</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и морфолин
225	<p><i>N</i>-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-пропионамид</p>  <p>330,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и пропионамид
226	<p>6-Хлор-2-{5-[(2-метил-2<i>H</i>-пиразол-3-ил)метил]-амино}-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>368,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и 1-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)метанамин

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
227	2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -изохинолин-2-ил)-пиридин-3-иламино]-2-метил-пропионовая кислота  360,1	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и 2-амино-2-метил-пропионовая кислота
228	6-Хлор-2-{5-[(1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил]-амино}-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он  368,1	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и 4-(аминометил)-1-метил-1 <i>H</i> -имидазол

## Пример 229

6-Хлор-2-[5-(1*H*-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

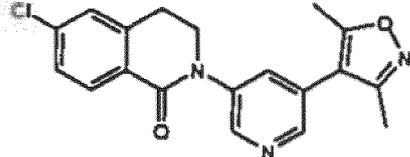
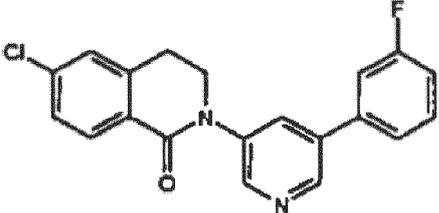


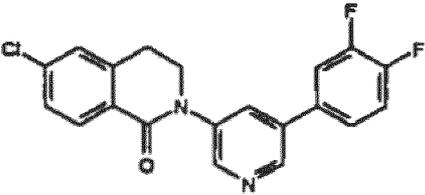
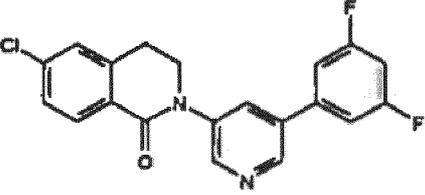
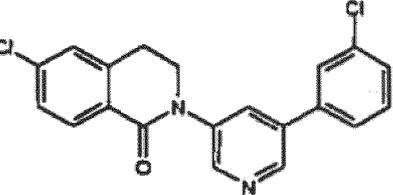
- 5 2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (пример 7) (34 мг, 0,1 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,8 мг, 0,005 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27,6 мг, 0,2 ммоль) и 1*H*-пиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (29,1 мг, 0,15 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл). Полученную в результате реакцию смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 45 мин, после чего ее
- 10 наливали в H<sub>2</sub>O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения,

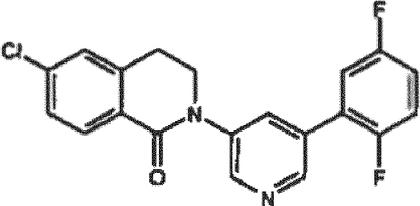
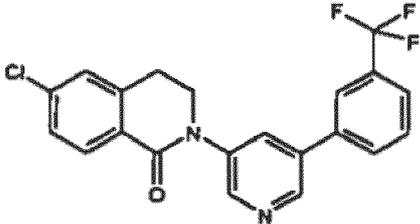
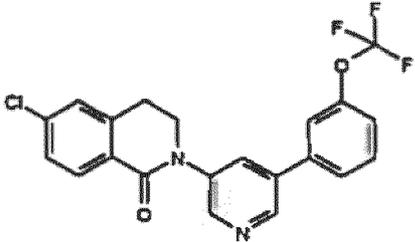
указанного в заголовке (9 мг, 28%), в виде белого твердого вещества. МС: 325,1 (M+H<sup>+</sup>).

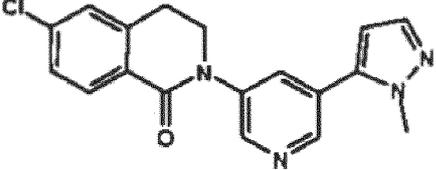
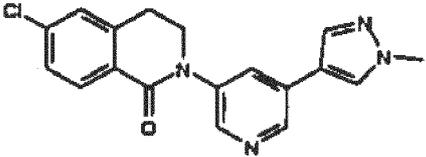
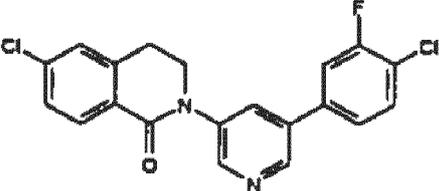
Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 6, были  
5 получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 229, используя соответствующие исходные вещества.

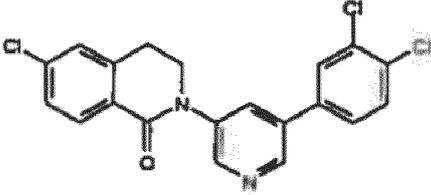
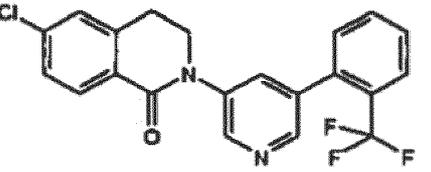
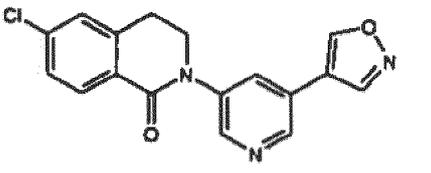
Таблица 6

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
230	<p>6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-изоксазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>354,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3,5-диметилизоксазол-4-бороновая кислота</p>
231	<p>6-Хлор-2-[5-(3-фтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3-фторфенилбороновая кислота</p>

Пример	Название/Структура соединения МС (M+N) <sup>+</sup>	Исходные вещества
232	<p>6-Хлор-2-[5-(3,4-дифтор-фенил)- пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>- изохинолин-1-он</p>  <p>371,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6- хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>- изохинолин-1-он (пример 7) и 3,4-дифторфенилбороновая кислота</p>
233	<p>6-Хлор-2-[5-(3,5-дифтор-фенил)- пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>- изохинолин-1-он</p>  <p>371,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6- хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>- изохинолин-1-он (пример 7) и 3,5-дифторфенилбороновая кислота</p>
234	<p>6-Хлор-2-[5-(3-хлор-фенил)- пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>- изохинолин-1-он</p>  <p>369,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6- хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>- изохинолин-1-он (пример 7) и 3-хлорфенилбороновая кислота</p>

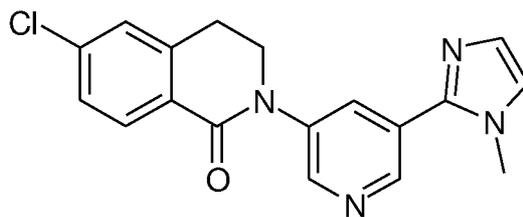
Пример	Название/Структура соединения МС (M+N) <sup>+</sup>	Исходные вещества
235	<p>6-Хлор-2-[5-(2,5-дифтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>371,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 2,5-дифторфенилбороновая кислота</p>
236	<p>6-Хлор-2-[5-(3-трифторметил-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>403,2</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3-трифторметилфенилбороновая кислота</p>
237	<p>6-Хлор-2-[5-(3-трифторметокси-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>419,2</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3-трифторметоксифенилбороновая кислота</p>

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
238	<p>6-Хлор-2-[5-(2-метил-2<i>H</i>-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>339,2</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 7) и 1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-бороновой кислоты пинаколовый эфир</p>
239	<p>6-Хлор-2-[5-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>339,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 7) и (1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бороновая кислота</p>
240	<p>6-Хлор-2-[5-(4-хлор-3-фтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>387,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 7) и 4-хлор-3-фторфенилбороновая кислота</p>

Пример	Название/Структура соединения МС (M+N) <sup>+</sup>	Исходные вещества
241	<p>6-Хлор-2-[5-(3,4-дихлор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>403,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3,4-дихлорфенилбороновая кислота</p>
242	<p>6-Хлор-2-[5-(2-трифторметил-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>403,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 2-трифторметилфенилбороновая кислота</p>
243	<p>6-Хлор-2-(5-изоксазол-4-ил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>326,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 4-изоксазолбороновой кислоты пинаколовый эфир</p>

## Пример 244

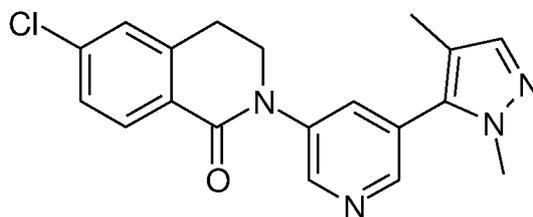
6-Хлор-2-[5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



К перемешанной суспензии цинковой пыли (130 мг, 1,98 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,02 мл). Смесь нагревали феном до прекращения выделения пузырьков газа этилена. Затем к описанной выше суспензии добавляли TMS-Cl (0,02 мл) и 2-бром-1-метил-1*H*-имидазол (0,07 мл, 0,66 ммоль) и давали ей перемешиваться при КТ в течение 30 минут с последующим добавлением 2-(5-бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она (74 мг, 0,22 ммоль, пример 7) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14 мг, 0,011 ммоль). Затем полученную в результате реакцию смесь нагревали до 90°C в течение 6 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (12,0 мг, 16,2%), в виде белой пены. МС: 339,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 245

6-Хлор-2-[5-(2,4-диметил-2*H*-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



20

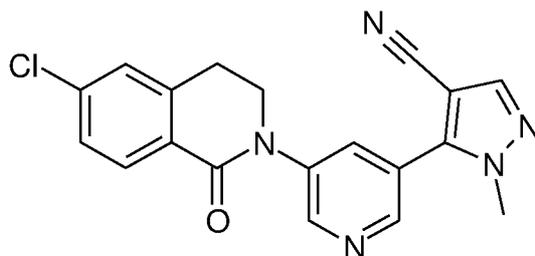
К перемешанному раствору 2-(5-бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она (пример 7) (80 мг, 0,25 ммоль) и 1,4-диметил-1*H*-пиразола (23 мг, 0,25 ммоль) в NMP (2,0 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,0 мг, 0,008 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2'-(*N,N*-диметиламино)дифенил (DavePhos) (6,3 мг, 0,016 ммоль), Cu<sub>4</sub>NOAc (153 мг, 0,5 ммоль) и изомасляную кислоту (0,085 мл, 0,08

25

ммоль). Полученную в результате реакцию смесь нагревали до 100°C в течение 6 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 90 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (8,7 мг, 9,9%), в виде желтого твердого вещества. МС: 353,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Пример 246

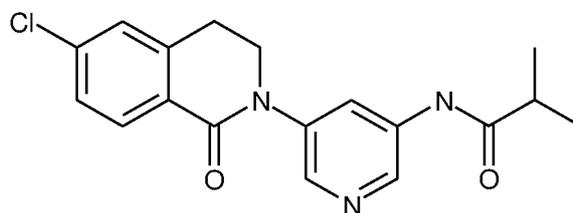
10 5-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-1*H*-  
пиазол-4-карбонитрил



Соединение, указанное в заголовке, было получено по аналогии с методом, описанным для получения примера 245, используя 1-метил-1*H*-  
15 пиазол-4-карбонитрил в качестве исходного вещества.

## Пример 247

*N*-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-  
изобутирамид

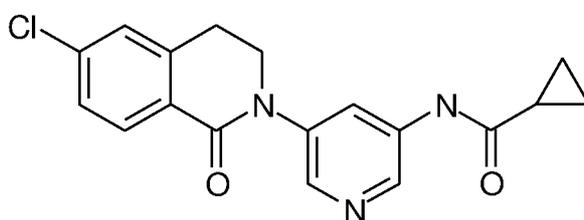


20 К раствору 2-(5-амино-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она (27,3 мг, 0,1 ммоль, пример 15) в сухом ДМФ (2 мл) добавляли при 0°C NaN (3,0 мг, 0,12 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего в реакционную смесь добавляли  
25 изобутирилхлорид (12,7 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

дополнительно в течение 1 часа, а затем наливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2x 5 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением  
 5 соединения, указанного в заголовке (8,1 мг, 24%), в виде белого твердого вещества. МС: 344,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 248

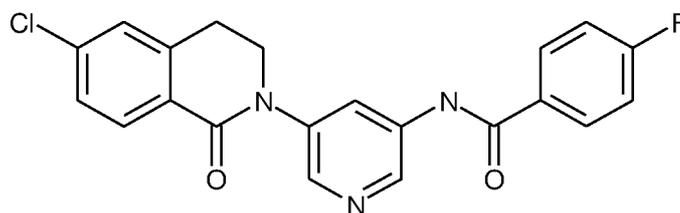
Циклопропанкарбоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-  
 10 ил)-пиридин-3-ил]-амид



По аналогии с методом, описанным для получения примера 247, соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя циклопропанкарбоновой кислоты хлорид в качестве соответствующего исходного  
 15 вещества. МС: 342,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 249

*N*-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-4-фтор-  
 бензамид

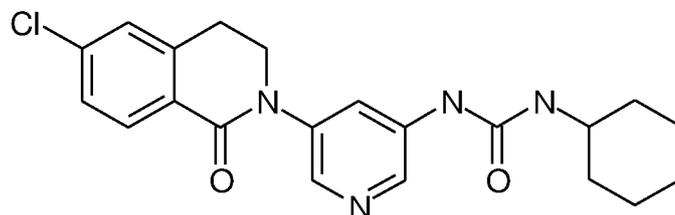


По аналогии с методом, описанным для получения примера 247, соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя 4-фтор-бензоилхлорид в качестве соответствующего исходного вещества. МС: 396,1  
 20 (M+H<sup>+</sup>).

25

#### Пример 250

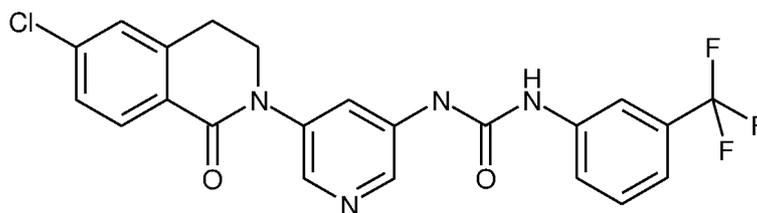
1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-3-  
циклогексил-мочевина



2-(5-Амино-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (27,3 мг,  
5 0,1 ммоль, пример 17) добавляли к раствору изоцианато-циклогексана (12,5 мг,  
0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2  
часов. После выпаривания растворителя при пониженном давлении получили  
сырой продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением  
соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (8,0 мг,  
10 20%). МС: 399,2 (M+H<sup>+</sup>).

Пример 251

1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-3-(3-  
трифторметил-фенил)-мочевина



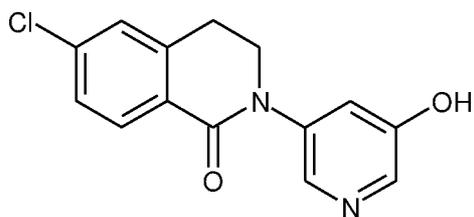
15

По аналогии с методом, описанным для получения примера 250,  
соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя 1-изоцианато-3-  
трифторметил-бензол в качестве соответствующего исходного вещества. МС:  
461,3 (M+H<sup>+</sup>).

20

Пример 252

6-Хлор-2-(5-гидрокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

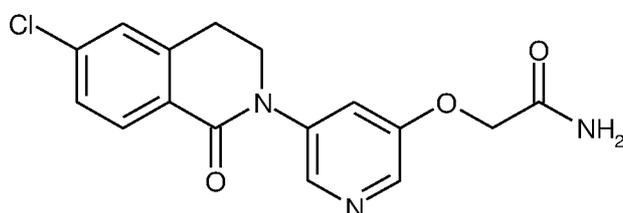


6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (1,44 г, 5 ммоль, пример 10) растворяли в водном растворе HBr (48%, 20 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь осторожно нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (2x 25 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (1,02 г, 74%) в виде коричневого масла. МС: 275,1 (M+H<sup>+</sup>).

10

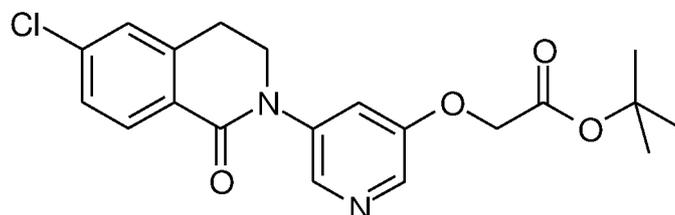
## Пример 253

2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-ацетамид



15

[A] [5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-уксусной кислоты трет-бутиловый эфир

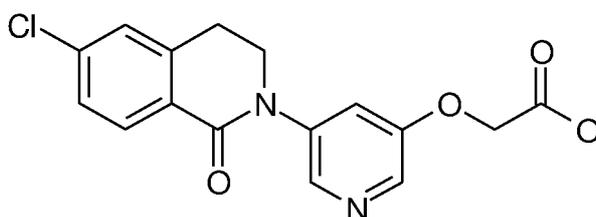


NaH (38 мг, 1,5 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-2-(5-гидрокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она (288 мг, 1,0 ммоль, пример 252) в сухом ДМФ (5 мл) при 0°C. После перемешивания при КТ в течение 10 минут добавляли бромуксусной кислоты трет-бутиловый эфир (234 мг, 1,2 ммоль), и

20

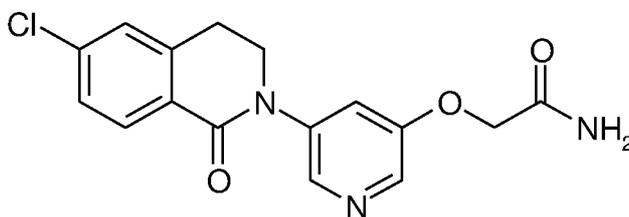
реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа, после чего ее наливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (320 мг, 82%) в виде  
 5 твердого вещества МС: 389,8 (M+H<sup>+</sup>).

[B] [5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-  
 уксусная кислота



10 Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли к раствору 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-уксусной кислоты трет-бутилового эфира (388 мг, 1 ммоль) в ДХМ (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов, после чего ее наливали в воду и экстрагировали EtOAc (2x 10 мл). Органические слои высушивали над безводным  
 15 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (320 мг, 96%) в виде твердого вещества МС: 333,1 (M+H<sup>+</sup>).

[C] 2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-  
 ацетамид



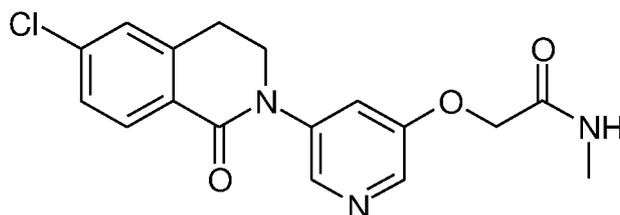
20 НАТУ (38 мг, 0,1 ммоль), Et<sub>3</sub>N (10,1 мг, 0,1 ммоль) и аммиак (1,6 М в 1,4-диоксане, 125 мкл, 0,2 ммоль) добавляли в раствор [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-уксусной кислоты (33,2 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, после  
 25 чего ее наливали в воду и экстрагировали EtOAc (2x 5 мл). Органические слои

высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (5,4 мг, 16%), в виде белого твердого вещества. МС: 332,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

5

## Пример 254

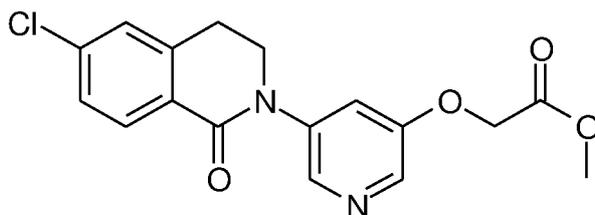
2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-*N*-метил-ацетамид



10 По аналогии с методом, описанным для получения примера 253 [C], соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя метиламин в качестве соответствующего исходного вещества. МС: 346,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Пример 255

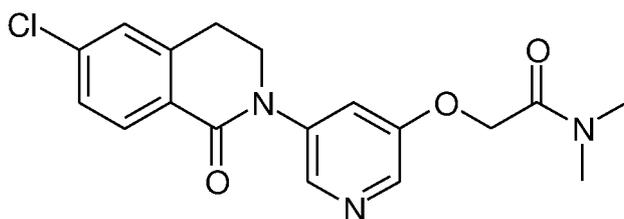
15 [5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-уксусной кислоты метиловый эфир



20 По аналогии с методом, описанным для получения примера 253[A], соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя бромуксусной кислоты метиловый эфир в качестве соответствующего исходного вещества. МС: 347,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Пример 256

25 2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-*N,N*-диметил-ацетамид

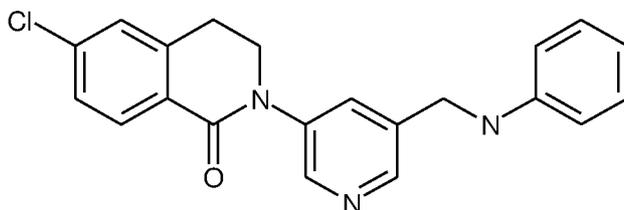


По аналогии с методом, описанным для получения примера 253[C], соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя диметиламин в качестве соответствующего исходного вещества. МС: 360,1 (M+H<sup>+</sup>).

5

## Пример 257

6-Хлор-2-(5-фениламинометил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

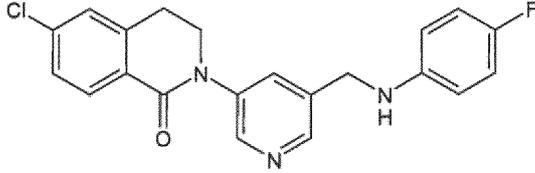
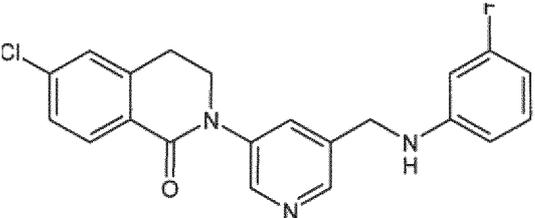
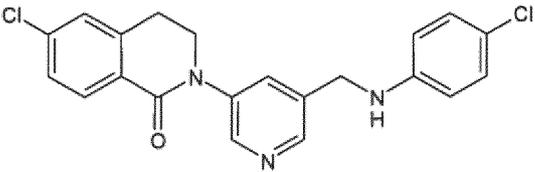
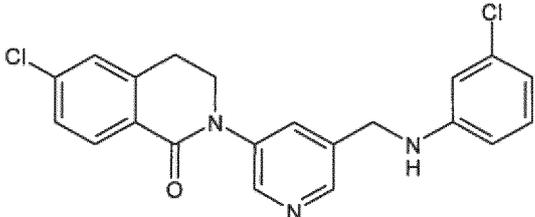


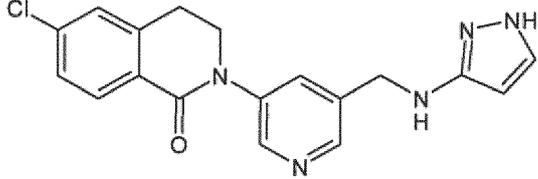
NaBH(OAc)<sub>3</sub> (84 мг, 0,4 ммоль) добавляли к раствору 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-  
 10 дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегида (28,6 мг, 0,1 ммоль, пример 9) и анилина (9,3 мг 0,1 ммоль) в MeOH (3 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи, после чего ее наливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2x 10 мл). Органические  
 15 слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (7,2 мг, 20%), в виде белого  
 20 твердого вещества. МС: 364,2 (M+H<sup>+</sup>).

Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 7, были  
 20 получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 257, используя соответствующие исходные вещества.

25

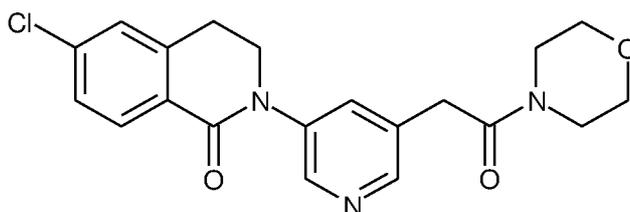
Таблица 7

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
258	<p>6-Хлор-2-{5-[(4-фтор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>382,2</p>	5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид (пример 9) и 4-фтор-фениламин
259	<p>6-Хлор-2-{5-[(3-фтор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>382,2</p>	5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид (пример 9) и 3-фтор-фениламин
260	<p>6-Хлор-2-{5-[(4-хлор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>398,2</p>	5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид (пример 9) и 4-хлор-фениламин
261	<p>6-Хлор-2-{5-[(3-хлор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>398,2</p>	5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид (пример 9) и 3-хлор-фениламин

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
262	<p>6-Хлор-2-{5-[(1<i>H</i>-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>354,2</p>	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид (пример 9) и 1<i>H</i>-пиразол-3-иламин</p>

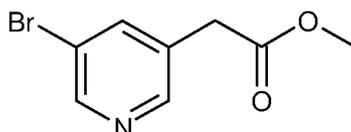
## Пример 263

6-Хлор-2-[5-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



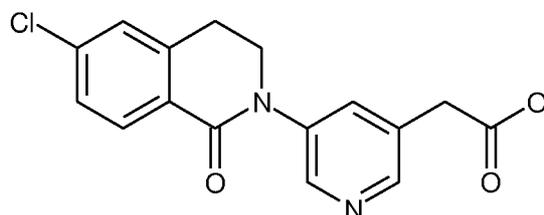
5

[A] (5-Бром-пиридин-3-ил)-уксусной кислоты метиловый эфир



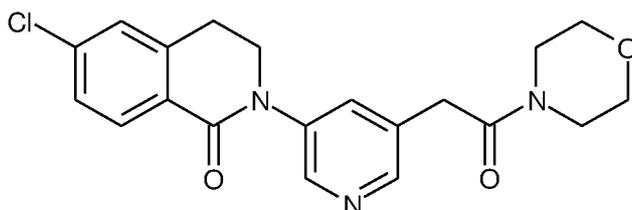
К раствору (5-бром-пиридин-3-ил)-уксусной кислоты (4,2 г, 20 ммоль) в  
 10 метаноле (50 мл) медленно добавляли тионилхлорид (4,4 мл, 60 ммоль) при 0°C.  
 После добавления реакционную смесь подогрели и нагревали до температуры  
 образования флегмы в течение 2 часов. После охлаждения обратно до  
 комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме, и  
 остаток повторно растворяли в EtOAc (250 мл) и промывали водным раствором  
 15 NaHCO<sub>3</sub> и рассолом. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и  
 концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (4,6 г, количественно)  
 в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 230,1 и 232,0 (M+H<sup>+</sup>).

[B] [5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-уксусная кислота



(5-Бром-пиридин-3-ил)-уксусной кислоты метиловый эфир (230 мг, 1,0  
 5 ммоль), 6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2)  
 (182 мг, 1,0 ммоль), CuI (40 мг, 0,21 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (650 мг, 2,0 ммоль) и (+)-  
 (1*S*,1*S*)-1,2-диаминоциклогексан (0,1 мл, 0,8 ммоль) растворяли в диоксане (4,0  
 мл), и полученную в результате реакцию смесь нагревали при 150°C в  
 течение 2 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2  
 10 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали  
 над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением  
 сырого продукта (230 мг, 72,5%) в виде светло-коричневого масла. МС: 317,1  
 (M+H<sup>+</sup>).

15 [C] 6-Хлор-2-[5-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-  
 изохинолин-1-он

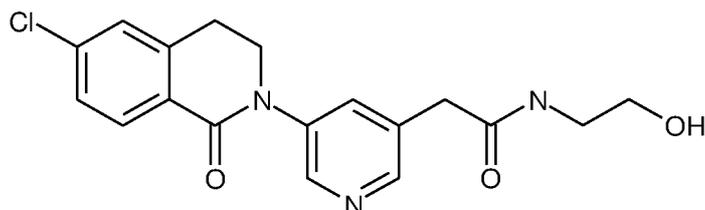


[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-  
 уксусную кислоту (50 мг, 0,16 ммоль), НАТУ (122 мг, 0,32 ммоль), Et<sub>3</sub>N (64 мг, 0,64  
 20 ммоль) и морфолин (56 мг, 0,64 ммоль) растворяли в ДХМ (4,0 мл), и полученную  
 в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в  
 течение ночи. После выпаривания ДХМ остаток повторно растворяли в EtOAc и  
 промывали рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта,  
 25 который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения,

указанного в заголовке (8,5 мг, 13,9%), в виде светло-желтого масла. МС: 386,1 (M+H<sup>+</sup>).

Пример 264

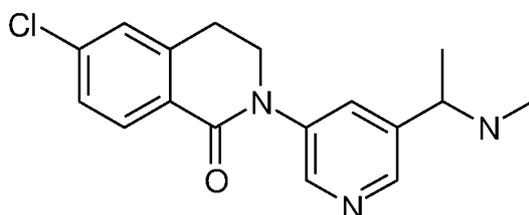
5 2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-*N*-(2-  
гидрокси-этил)-ацетамид



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с  
методом, описанным для получения примера 263[C], используя [5-(6-хлор-1-оксо-  
3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-уксусную кислоту и 2-амино-  
10 этанол в качестве исходного вещества. МС: 360,1 (M+H<sup>+</sup>).

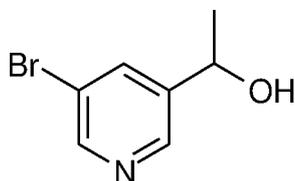
Пример 265

6-Хлор-2-[5-(1-метиламино-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



15

[A] 1-(5-Бром-пиридин-3-ил)-этанол

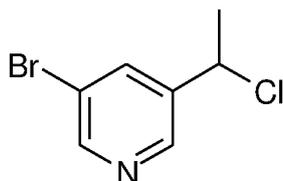


Метилмагния бромид (1 М в ТГФ, 12 мл, 12 ммоль) добавляли по каплям к  
раствору 5-бром-пиридин-3-карбальдегида (1,85, 10 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл)  
20 при -78°C. Полученную в результате смесь медленно подогрели до 0°C в  
течение 2-часового периода, а затем гасили водным насыщенным раствором  
NH<sub>4</sub>Cl. После экстракции ДХМ органический слой промывали рассолом,

высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде сырого продукта (1,9 г, 98%).

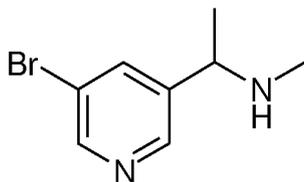
5

## [B] 3-Бром-5-(1-хлор-этил)-пиридин



К раствору 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанола (201 мг, 1 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (200 мкл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали до образования флегмы в течение 3 часов, после чего растворитель удаляли в вакууме с получением сырого продукта в виде белого твердого вещества. Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

## [C] [1-(5-Бром-пиридин-3-ил)-этил]-метил-амин

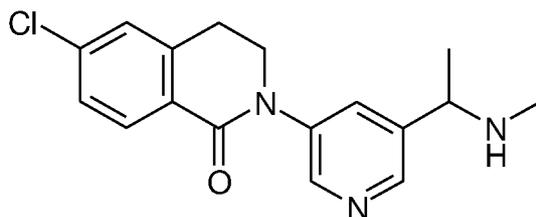


15

К раствору 3-бром-5-(1-хлор-этил)-пиридина (221 мг, 1 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли метиламина гидрохлорид (134 мг, 2 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (572 мг, 4 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь нагревали до образования флегмы в течение 3 часов, после чего ее гасили  $\text{H}_2\text{O}$ . После экстракции ДХМ, органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде сырого продукта, который использовали непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

25 [D] 6-Хлор-2-[5-(1-метиламино-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-

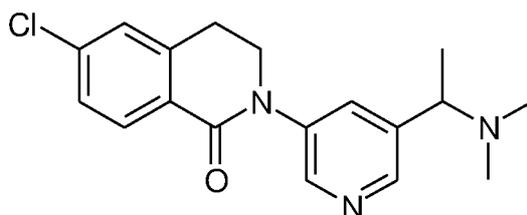
он



6-Хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) (36 мг, 0,2 ммоль), [1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этил]-метил-амин (85,6 мг, 0,4 ммоль), CuI (3,8 мг, 0,02 ммоль), (1*S*, 2*S*)-циклогексан-1,2-диамин (4,5 мг, 0,04 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 мг, 0,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 10 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (15 мг, 26%), в виде белого твердого вещества. МС: 316,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 266

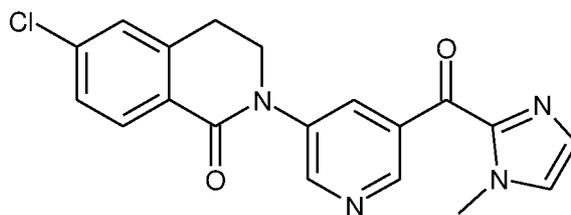
6-Хлор-2-[5-(1-диметиламино-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



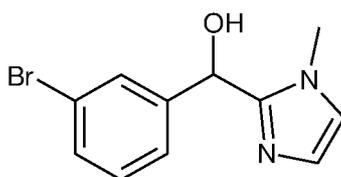
По аналогии с методами, описанными для получения примера 265, соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя диметиламин (стадия С) и [1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этил]-диметил-амин (стадия D) в качестве соответствующих исходных веществ. МС: 330,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 267

6-Хлор-2-[5-(1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

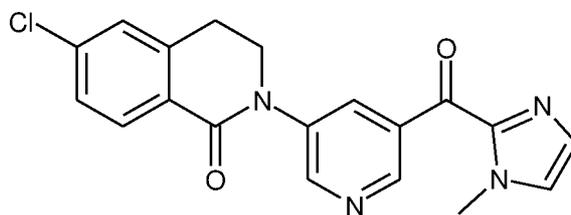


[A] (5-Бром-пиридин-3-ил)-(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)-метанол



- 5 При  $-78^{\circ}\text{C}$  под защитой  $\text{N}_2$   $n\text{-BuLi}$  (0,16 мл, 1,6 М, 1,0 ммоль) добавляли к раствору 1-метил-1*H*-имидазола (82 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 часа; затем к описанному выше раствору добавляли 5-бром-пиридин-3-карбальдегид (186 мг, 1,0 ммоль), и перемешивание продолжали при  $-78^{\circ}\text{C}$  дополнительно в течение 2 часов.
- 10 Реакционную смесь наливали в воду (5,0 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 x 50 мл). Органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (210 мг, 78,4%) в виде белого твердого вещества. МС: 268,1 и 270,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

- 15 [B] 6-Хлор-2-[5-(1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



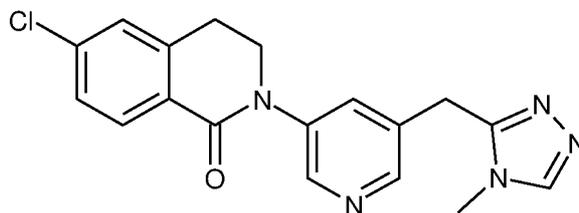
- (5-Бром-пиридин-3-ил)-(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)-метанол (150 мг, 0,56 ммоль), 6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (90 мг, 0,49 ммоль) (промежуточное соединение А-2),  $\text{CuI}$  (30 мг, 0,16 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (330 мг, 1,0 ммоль) и (+)-(1*S*,1*S*)-1,2-диаминоциклогексан (0,08 мл, 0,64 ммоль) растворяли в диоксане (4,0 мл). Полученную в результате смесь нагревали при  $150^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов, после чего ее наливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2

х 75 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (4,5 мг, 2,5%) в виде светло-желтого масла.

5 MS: 367,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

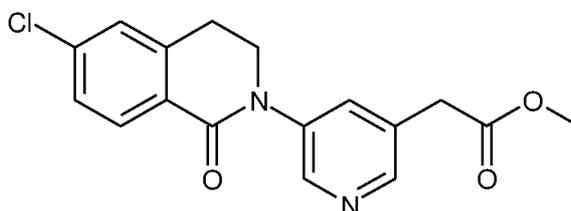
### Пример 268

6-Хлор-2-[5-(4-метил-4*H*-[1,2,4]триазол-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-  
изохинолин-1-он



10

[A] [5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-уксусной  
кислоты метиловый эфир

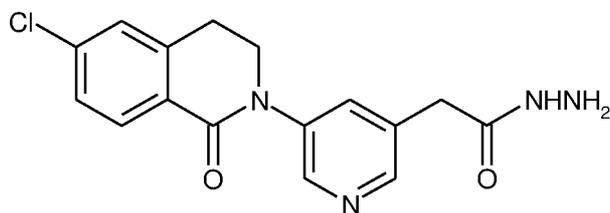


15

К раствору [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-уксусной кислоты (пример 263[B]) (217 мг, 0,68 ммоль) в метаноле (25 мл) медленно добавляли тионилхлорид (0,44 мл, 6,0 ммоль) при 0°C. После добавления реакционную смесь подогрели и нагревали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения обратно до комнатной температуры ее концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в EtOAc (150 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , а затем рассолом. Органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (224 мг, количественно) в виде светло-коричневого масла. MS: 331,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

25

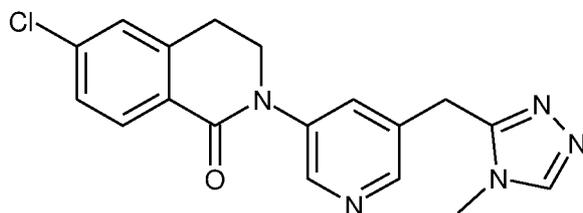
[B] [5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-уксусной  
кислоты гидразид



[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-уксусной  
5 кислоты метиловый эфир (100 мг, 0,30 ммоль) и моногидрат гидразина (0,75 мл)  
растворяли в этаноле (8,0 мл), и реакционную смесь нагревали при 90°C в  
течение 3 ч, после чего ее охлаждали и концентрировали в вакууме с  
получением сырого продукта (100 мг, количественно) в виде светло-желтого  
масла. МС: 331,1 (M+H<sup>+</sup>).

10

[C] 6-Хлор-2-[5-(4-метил-4*H*-[1,2,4]триазол-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-  
2*H*-изохинолин-1-он

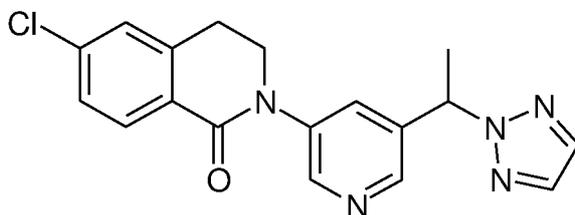


В герметичной пробирке на 5 мл [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-  
15 изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-уксусной кислоты гидразид (100 мг, 0,30 ммоль)  
и триметилортоформиат (0,07 мл) растворяли в диоксане (0,8 мл) и нагревали  
при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры  
добавляли метиламин (1,0 мл, 2,0 М в ТГФ), уксусную кислоту (0,03 мл) и диоксан  
(2,0 мл). Пробирку повторно герметично закрывали и нагревали до 130°C в  
20 течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением  
сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением  
соединения, указанного в заголовке (8,3 мг, 7,8%), в виде светло-желтоватого  
масла. МС: 354,1 (M+H<sup>+</sup>).

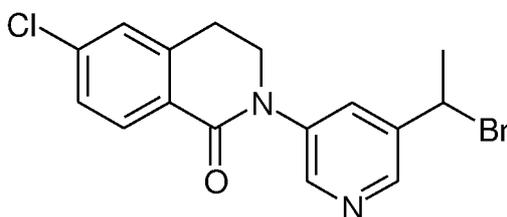
25

Пример 269

6-Хлор-2-[5-(1-[1,2,3]триазол-2-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-  
изохинолин-1-он

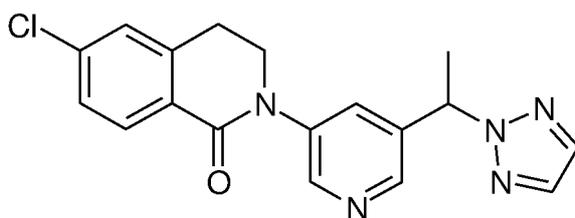


5 [A] 2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он



PBr<sub>3</sub> (541 мг, 2 ммоль) добавляли по каплям в раствор 6-хлор-2-[5-(1-  
гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она (пример 13) (302  
мг, 1 ммоль) в 5 мл ДХМ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в  
10 течение 2 часов, после чего ее нейтрализовали насыщенным водным раствором  
NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ (10 мл, 2х). Органические слои промывали  
рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали  
в вакууме с получением сырого продукта в виде масла, которое использовали в  
следующей стадии без дополнительной очистки (380 мг, 100%). МС: 365,2  
15 (M+H)<sup>+</sup>.

[B] 6-Хлор-2-[5-(1-[1,2,3]триазол-2-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-  
изохинолин-1-он

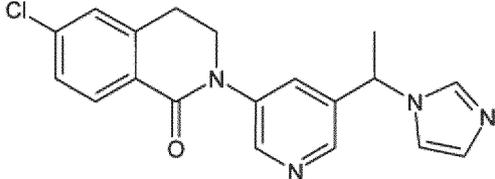
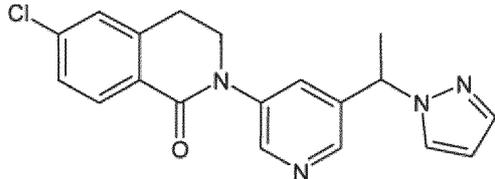


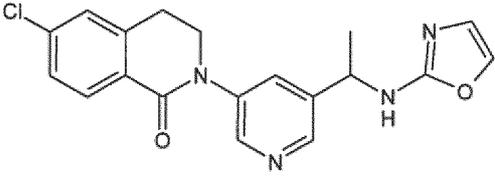
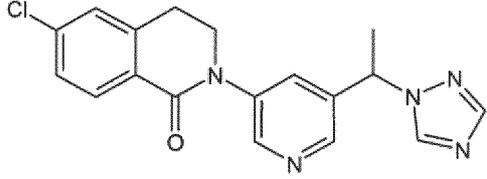
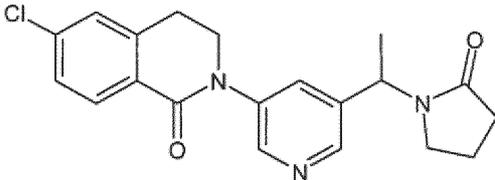
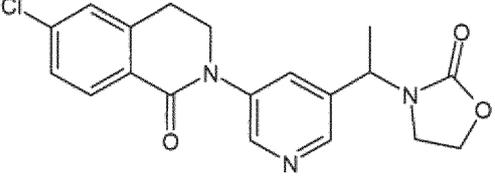
20 NaN (30 мг, 0,12 ммоль) добавляли к раствору 2*H*-[1,2,3]триазола (8,3 мг,  
0,12 ммоль) в ДМФ (5 мл) при 0°C, и полученную в результате реакцию смесь  
перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли 2-[5-(1-бром-этил)-

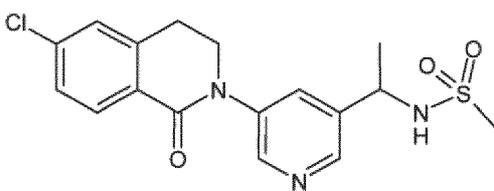
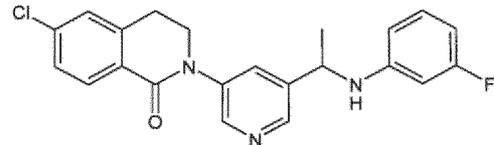
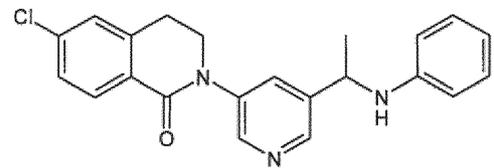
пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (36,5 мг, 0,1 ммоль). После дополнительного перемешивания при КТ в течение 1 часа смесь наливали в ледяную воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 10 мл). Органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (7,5 мг, 21%), в виде белого твердого вещества. МС: 354,2 (M+H<sup>+</sup>).

Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 8, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 269, используя соответствующие исходные вещества.

Таблица 8

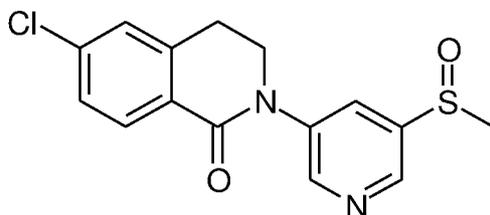
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
270	6-Хлор-2-[5-(1-имидазол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он  353,1	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 269[A]) и 1 <i>H</i> -Имидазол
271	6-Хлор-2-[5-(1-пиразол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он  353,1	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 269[A]) и 1 <i>H</i> -пиразол

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
272	<p>6-Хлор-2-{5-[1-(оксазол-2-иламино)-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>369,1</p>	<p>2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и оксазол-2-иламин</p>
273	<p>6-Хлор-2-[5-(1-[1,2,4]триазол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>354,2</p>	<p>2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и 1H-[1,2,4]триазол</p>
274	<p>6-Хлор-2-{5-[1-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>370,2</p>	<p>2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и пирролидин-2-он</p>
275	<p>6-Хлор-2-{5-[1-(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,1</p>	<p>2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и оксазолидин-2-он</p>

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
276	<i>N</i> -{1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-метансульфонамид  380,2	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 269[A]) и метансульфонамид
277	6-Хлор-2-[5-[1-(3-фтор-фениламино)-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он  396,2	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 269[A]) и 3-фтор-фениламин
278	6-Хлор-2-[5-(1-фениламино-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он  378,2	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 269[A]) и фениламин

## Пример 279

6-Хлор-2-(5-метансульфинил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

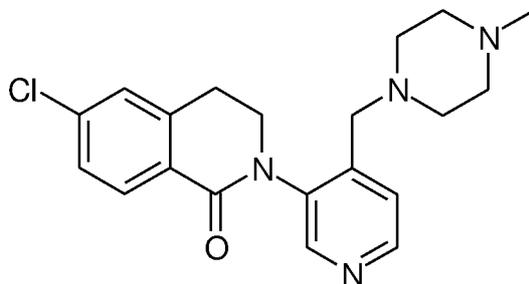


- 5      Мета-хлорпербензойную кислоту (м-ХПБК) (17,3 мг, 0,1 ммоль) добавляли в раствор 6-хлор-2-(5-метилсульфанил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-она (пример 59) (30,5 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов, после чего ее нейтрализовали

5% водным раствором NaOH и экстрагировали ДХМ (5 мл, 2х). Органические  
слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и  
концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем  
очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в  
заголовке (6 мг, 19%), в виде белого твердого вещества. МС: 321,1 (M+H<sup>+</sup>).

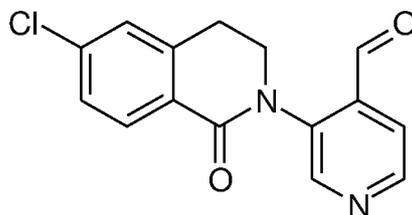
## Пример 280

6-Хлор-2-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-  
изохинолин-1-он



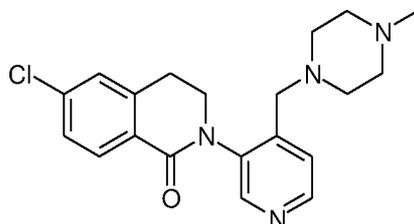
10

[A] 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид



CuI (190 мг, 1 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин (228 мг, 2 ммоль) и  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,5 г, 20 ммоль) добавляли в раствор 6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-  
1-она (1,82 г, 10 ммоль, промежуточное соединение А-2) и 5-бром-пиридин-4-  
карбальдегида (3,72 г, 20 ммоль) в диоксане (15 мл). Реакционную смесь  
нагревали до 150°C, используя микроволновую печь, в течение 2,5 часов, после  
чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Органические  
слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и  
концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (2,0 г, 70%), в виде  
коричневого масла. МС: 287,0 (M+H<sup>+</sup>).

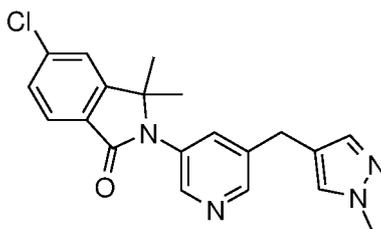
[B] 6-Хлор-2-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-  
изохинолин-1-он



NaBH(OAc)<sub>3</sub> (84 мг, 0,4 ммоль) добавляли в раствор 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-  
5 дигидро-1*H*-изохинолин-2-ил)-пиридин-4-карбальдегида (28,6 мг, 0,1 ммоль) и 1-  
метил-пиперазина (10 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ и MeOH (10 мл, 1:1). Реакционную  
смесь перемешивали при КТ в течение ночи, после чего ее налили в ледяную  
воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2x 10 мл). Органические слои промывали  
рассолом, высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали  
10 в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной  
ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (7,2 мг, 16%), в виде  
белого твердого вещества. МС: 371,1 (M+H<sup>+</sup>).

Пример 281

15 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-  
дигидро-изоиндол-1-он

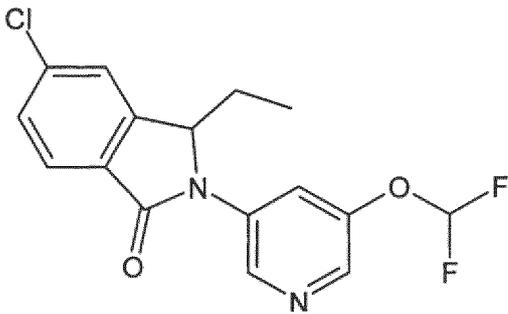
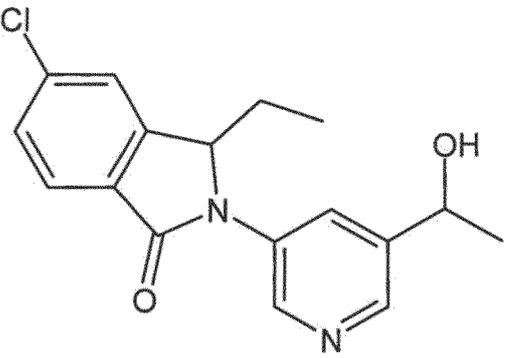


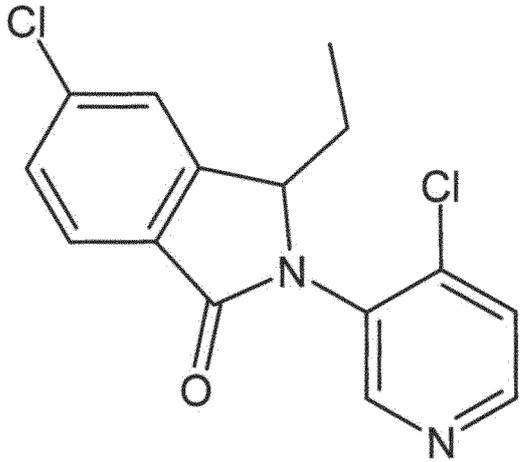
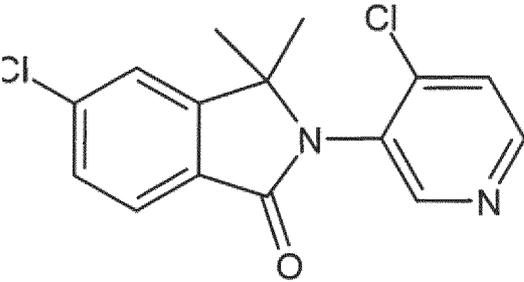
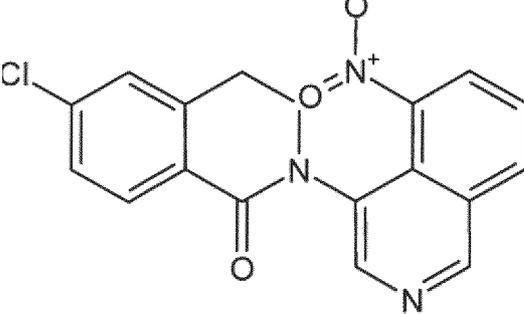
По аналогии с методом, описанным для получения примера 204, 5-хлор-2-  
(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  
20 (промежуточное соединение А-12-1) и 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты  
пинаколовый эфир использовали для получения соединения, указанного в  
заголовке, в виде светло-желтоватого твердого вещества (выход 15%). МС: 367,2  
(M+H<sup>+</sup>).

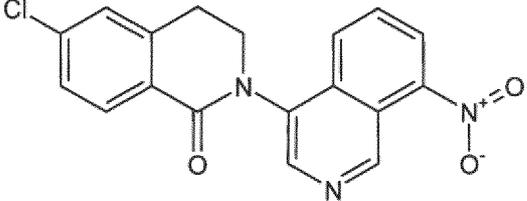
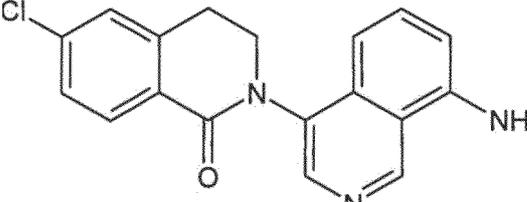
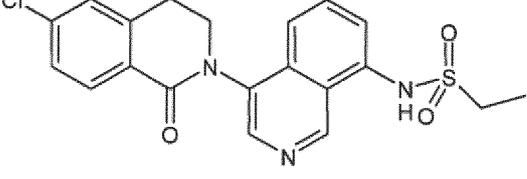
Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 9, были получены по аналогии с методами, описанными для получения примеров 1, 2 или 3[B], используя соответствующие исходные вещества, с последующим разделением препаративной хиральной ВЭЖХ, где это целесообразно.

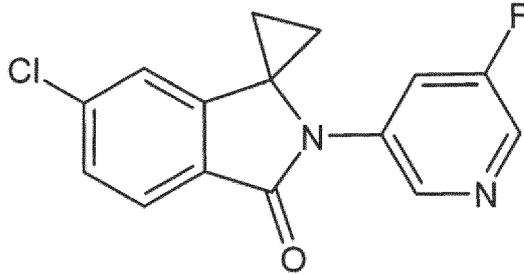
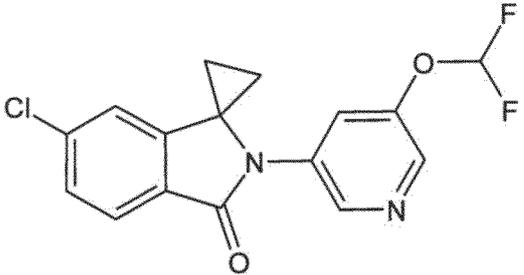
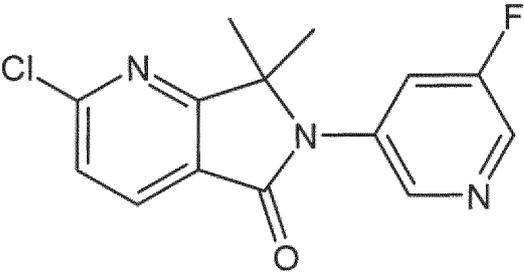
5

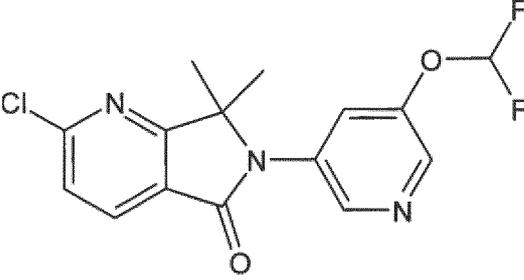
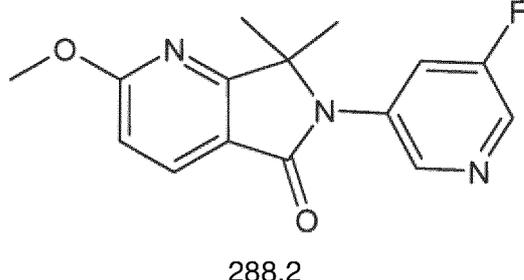
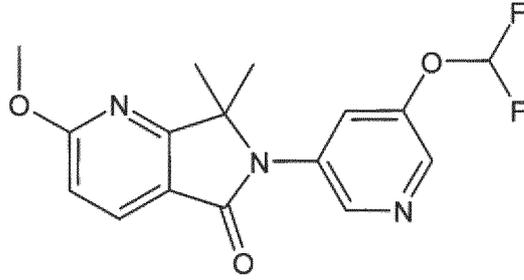
Таблица 9

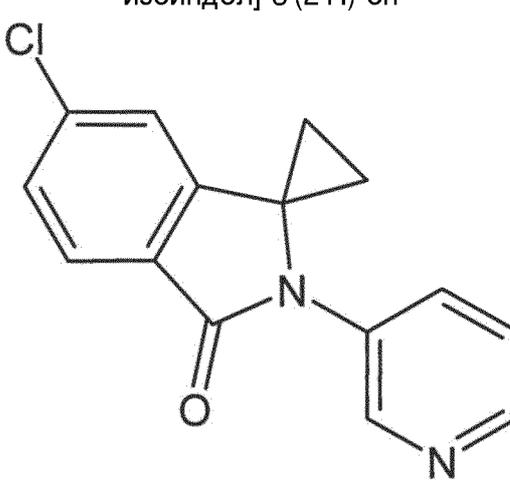
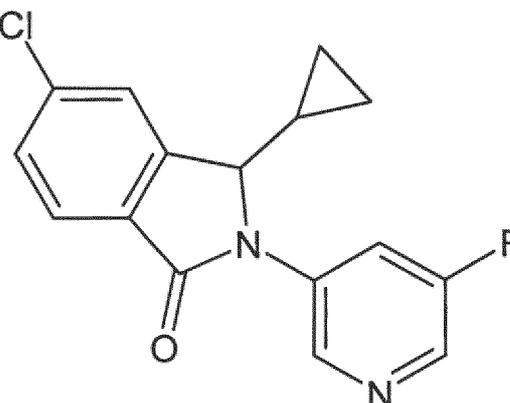
Пример	Название/Структура соединения МС (M+N) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
282	5-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  339,2	5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-1) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин	2
283	5-Хлор-3-этил-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  317,3	5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-1) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол	2

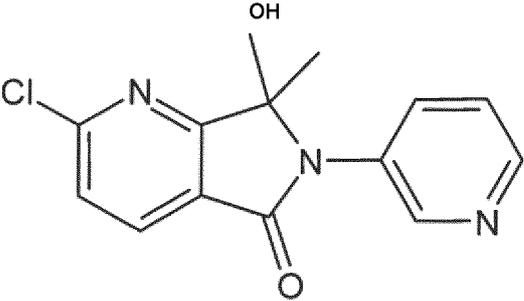
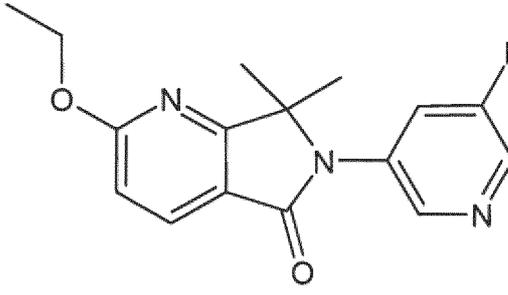
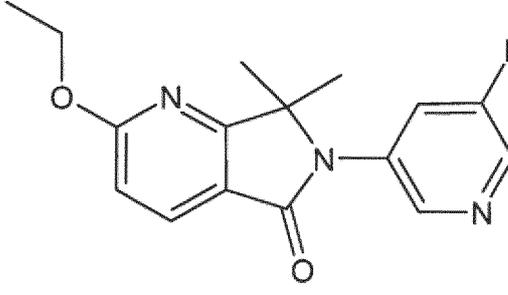
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
284	5-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  307,2	5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-1) и 3-бром-4-хлор-пиридин	2
285	5-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  307,2	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-4-хлор-пиридин	2
286	6-Хлор-5'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-он  354,1	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-5-нитро-изохинолин	2

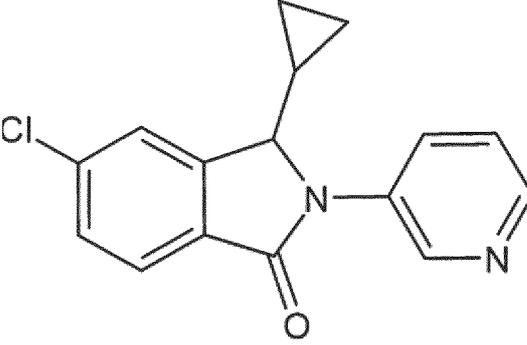
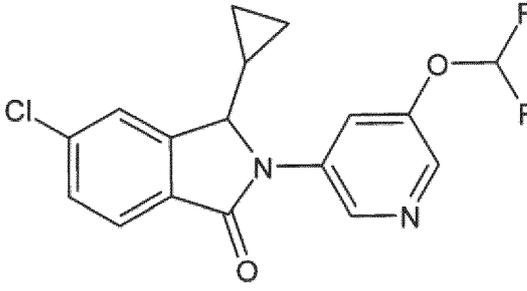
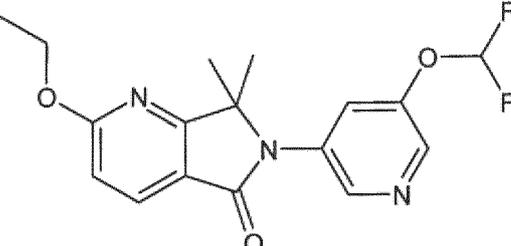
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
287	<p>6-Хлор-8'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-он</p>  <p>354,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-8-нитро-изохинолин</p>	2
288	<p>8'-Амино-6-хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-он</p>  <p>324,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-изохинолин-8-иламин</p>	2
289	<p>Этансульфоновой кислоты (6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-амид</p>  <p>416,0</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и этансульфоновой кислоты (4-бром-изохинолин-8-ил)-амид</p>	2

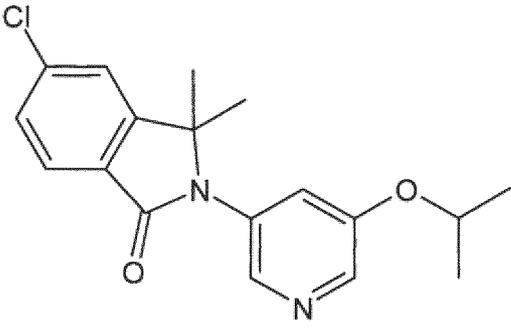
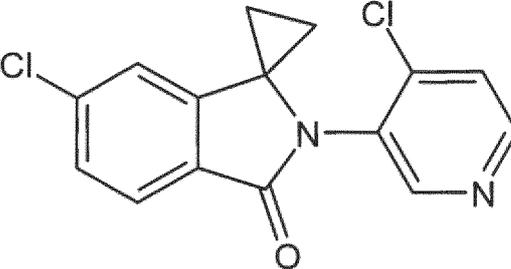
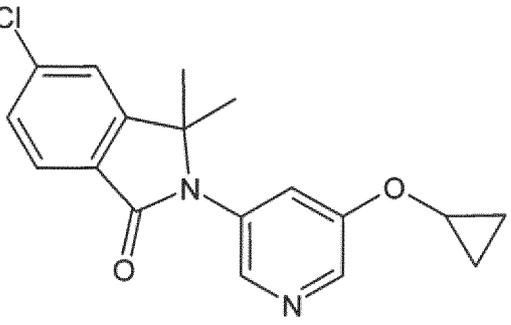
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
290	<p>6'-Хлор-2'-(5-фторпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-он</p>  <p>289,1</p>	6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22) и 3-бром-5-фторпиридин	2
291	<p>6'-Хлор-2'-[5-(диформетокси)пиридин-3-ил]спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-он</p>  <p>337,2</p>	6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22) и 3-бром-5-диформетокси-пиридин	3[B]
292	<p>2-Хлор-6-(5-фтор-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>292,1</p>	2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-16) и 3-бром-5-фторпиридин	2

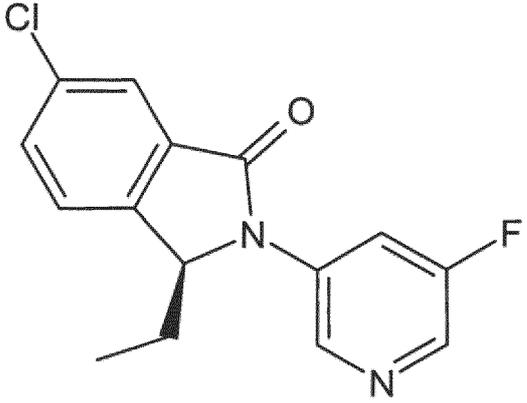
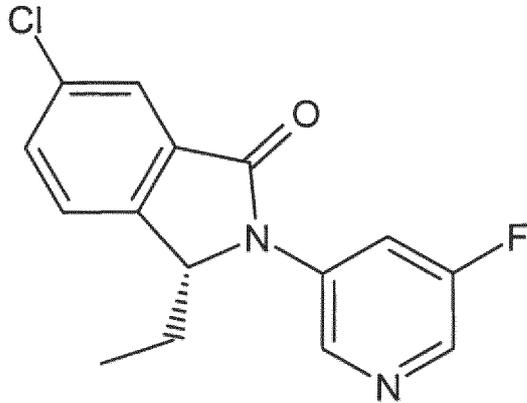
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
293	<p>2-Хлор-6-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>340,1</p>	<p>2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-16) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин</p>	2
294	<p>6-(5-Фтор-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>288,2</p>	<p>2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-17) и 3-бром-5-фтор-пиридин</p>	2
295	<p>6-(5-Дифторметокси-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>336,2</p>	<p>2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-17) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин</p>	2

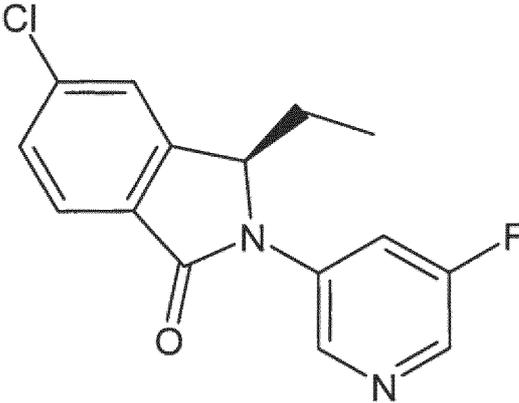
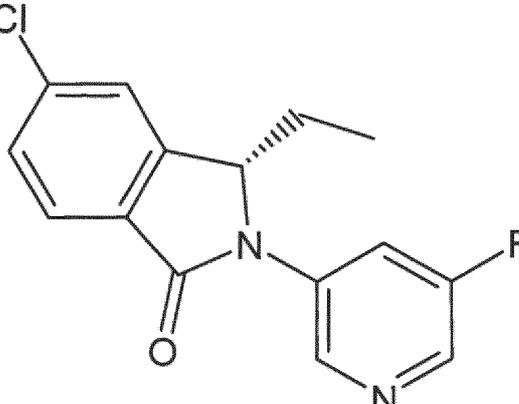
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
296	<p>6'-Хлор-2'-(пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-он</p>  <p>271,1</p>	<p>6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22) и 3-бромпиридин</p>	2
297	<p>5-Хлор-3-циклопропил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>303,2</p>	<p>5-Хлор-3-циклопропил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-15) и 3-бромпиридин</p>	2

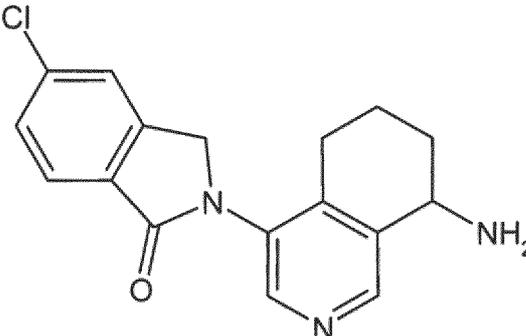
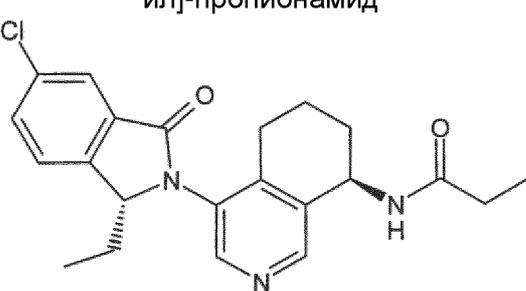
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
298	<p>2-Хлор-7,7-диметил-6-пиридин-3-ил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>274,1</p>	<p>2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-16) и 3-бром-пиридин</p>	2
299	<p>2-Этокси-6-(5-фтор-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>302,2</p>	<p>2-Этокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-18) и 3-бром-5-фтор-пиридин</p>	2
300	<p>2-Метокси-7,7-диметил-6-пиридин-3-ил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>Н.о.</p>	<p>2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-17) и 3-бром-пиридин</p>	2

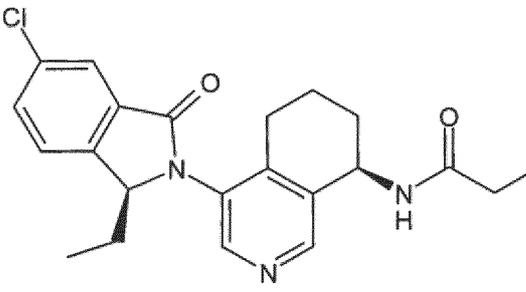
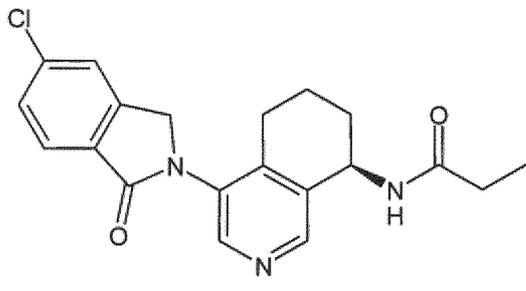
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
301	5-Хлор-3-циклопропил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  285,1	5-Хлор-3-циклопропил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-15) и 3-бром-пиридин	2
302	5-Хлор-3-циклопропил-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  351,1	5-Хлор-3-циклопропил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-15) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин	2
303	6-(5-Дифторметокси-пиридин-3-ил)-2-этокси-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он  350,1	2-Этокси-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-18) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин	2

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
304	<p>5-Хлор-2-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>331,1</p>	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-изопропокси-пиридин</p>	3[B]
305	<p>6'-Хлор-2'-(4-хлорпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-он</p>  <p>305,0</p>	<p>6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22) и 3-бром-4-хлор-пиридин</p>	2
306	<p>5-Хлор-2-(5-циклопропокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>329,1</p>	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-циклопропокси-пиридин</p>	3[B]

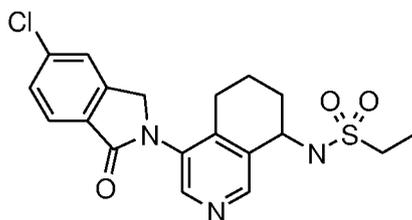
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по анalogии с примеро м
307	<p>(S или R)-6-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>291,2</p>	<p>(S или R)-6-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-2b) и 3-бромпиридин</p>	2
308	<p>(R или S)-6-Хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>291,2</p>	<p>(R или S)-6-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-2a) и 3-бромпиридин</p>	2

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
309	<p>(R или S)-5-Хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>291,2</p>	(R или S)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-1а) и 3-бромпиридин	2
310	<p>(S или R)-5-Хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>291,2</p>	(S или R)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-1b) и 3-бромпиридин	2

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
311	<p>2-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>314,2</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12 [А])	3[В]
312	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	(R или S)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-2а) и (+)-(R)-N-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил)-пропионамид (получен путем разделения промежуточного соединения В-12 преп. хиральной ВЭЖХ)	3[В]

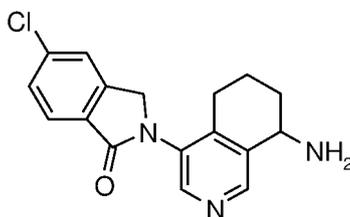
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
313	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	<p>(S или R)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-2b) и (+)-(R)-N-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил)-пропионамид (получен путем разделения промежуточного соединения В-12 преп. хиральной ВЭЖХ)</p>	3[B]
314	<p>N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>370,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и N-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил)-пропионамид (промежуточное соединение В-12)</p>	3[B]

Этансульфоновой кислоты [4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амид



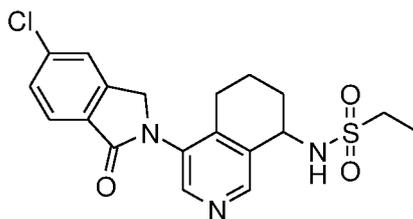
5

[A] 2-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



В герметичной пробирке на 25 мл 5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (801  
 10 мг, 4,8 ммоль), 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-иламин (промежуточное  
 соединение В-12[A], 999 мг, 4,4 ммоль), CuI (200 мг, 1,1 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 г, 9,2  
 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0,4 мл, 3,2 ммоль) растворяли в  
 диоксане (16 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при  
 150°C в течение 3 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали  
 15 EtOAc (2 x 125 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над  
 безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением  
 сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле  
 (градиент 30-100% EtOAc-гексан) с получением соединения, указанного в  
 заголовке (1,2 г, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 314,2  
 20 (M+H<sup>+</sup>).

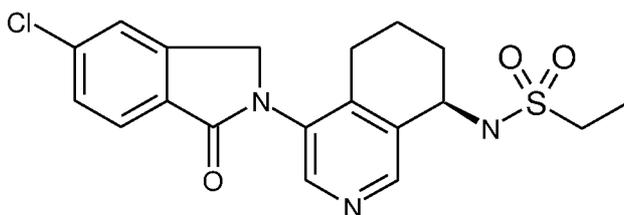
[B] Этансульфоновой кислоты [4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амид



К перемешанному раствору 2-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (156 мг, 0,5 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (210 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляли этансульфонилхлорид (48 мкл, 0,5 ммоль) при 0°C, и перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 ч. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке. Остаток разделяли препаративной ВЭЖХ с получением рацемической смеси соединения, указанного в заголовке (170 мг, 84%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 406,1 (M+H<sup>+</sup>).

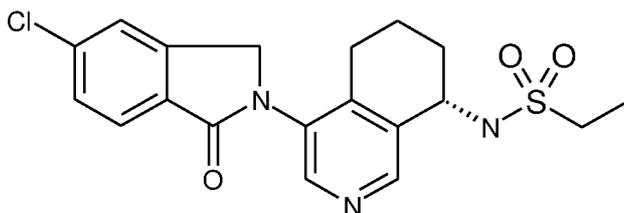
#### Пример 316

(+)-Этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амид



#### Пример 317

(-)-Этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амид

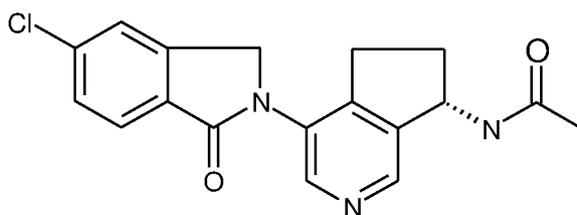


Рацемическую смесь этансульфоновой кислоты [4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амид (170 мг, пример 315) подвергали разделению с помощью хиральной ВЭЖХ с получением (+)-этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида (47 мг, пример 316), МС: 406,2 (M+H<sup>+</sup>) и (-)-этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида (39 мг, пример 317). МС: 406,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

## Пример 318

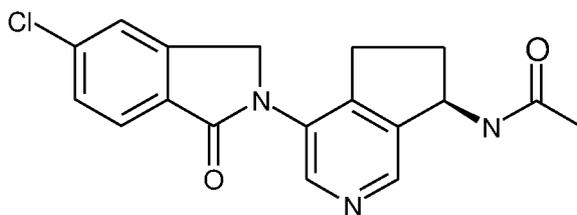
(-)-N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид



15

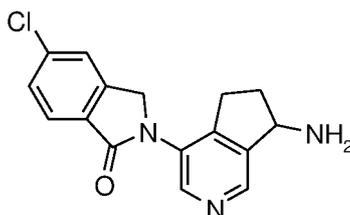
## Пример 319

(+)-N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид



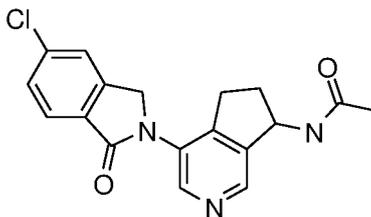
20

[A] 2-(7-Амино-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



В герметичной пробирке на 25 мл 5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (801 мг, 4,8 ммоль), 4-бром-6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-7-иламин (промежуточное соединение В-18[C], 937 мг, 4,4 ммоль), CuI (200 мг, 1,1 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 г, 9,2 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0,4 мл, 3,2 ммоль) растворяли в диоксане (16 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 3 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 125 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 30-100% EtOAc-гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (1,02 г, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 300,2 (M+H<sup>+</sup>).

[В] *N*-[4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид



15

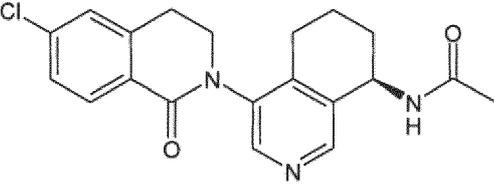
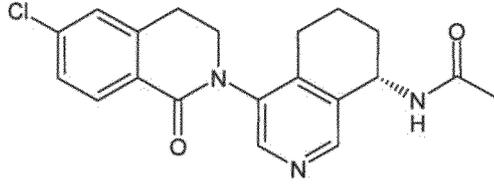
К перемешанному раствору 2-(7-амино-6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (126 мг, 0,42 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,0 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли ацетилхлорид (0,032 мл, 0,44 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% EtOAc-гептан, с получением рацемической смеси соединения, указанного в заголовке (121 мг, 85%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 342,1 (M+H<sup>+</sup>). Затем эту рацемическую смесь разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением (-)-*N*-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида (33 мг, пример 318), МС: 342,1 (M+H<sup>+</sup>), и (+)-*N*-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-

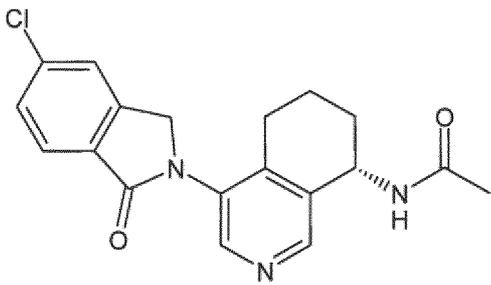
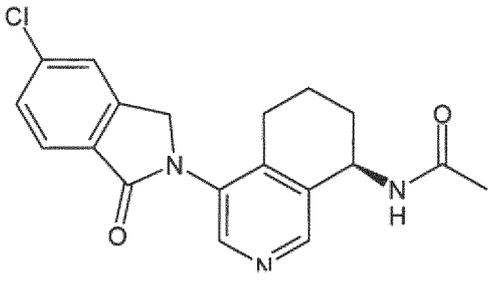
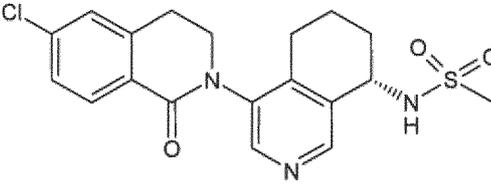
25

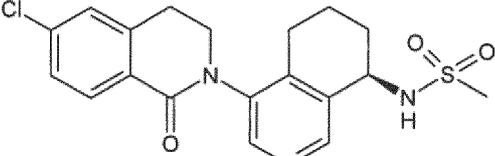
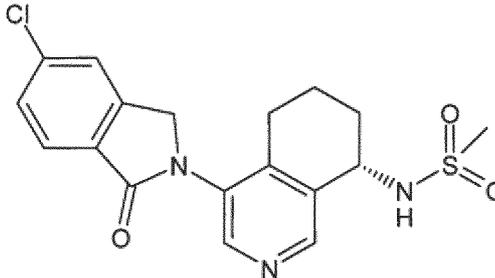
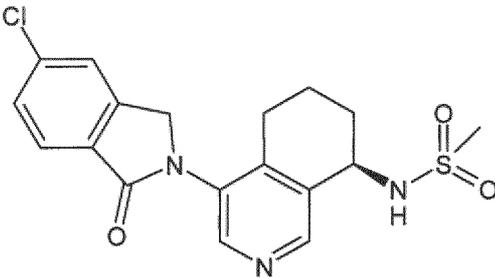
6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида (27 мг, пример 319). МС: 342,1 (M+H)<sup>+</sup>.

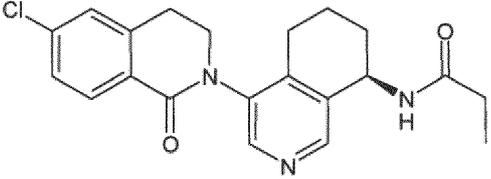
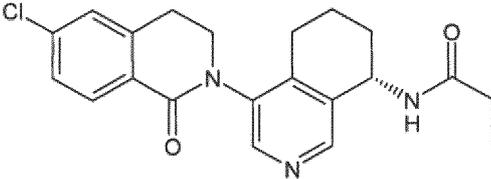
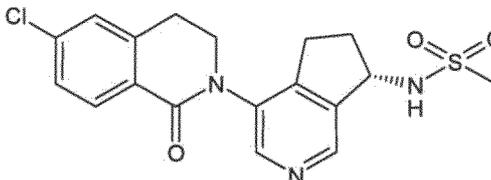
Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 10, были  
5 получены по аналогии с методами, описанными для получения примеров 316 и 317 или 318 и 319, используя соответствующие исходные вещества.

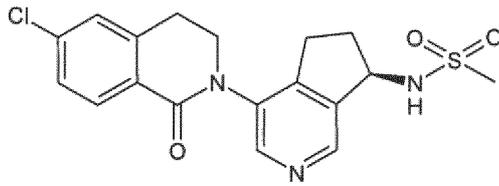
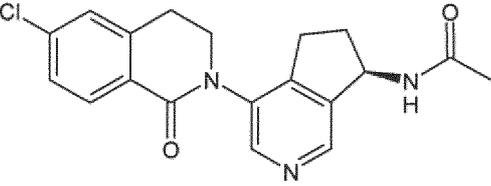
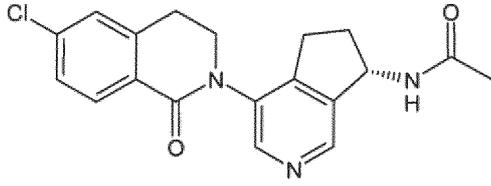
Таблица 10

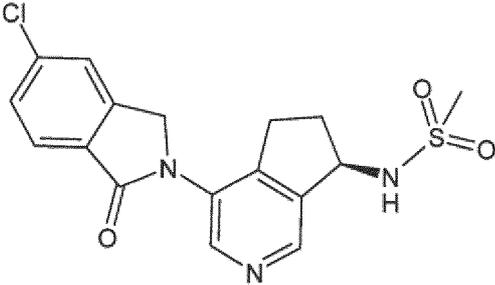
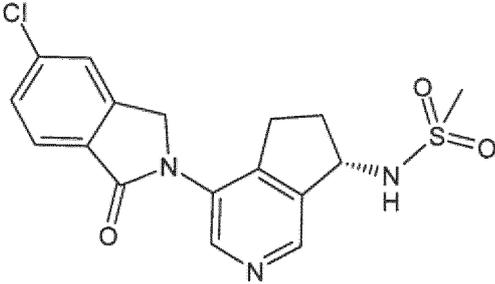
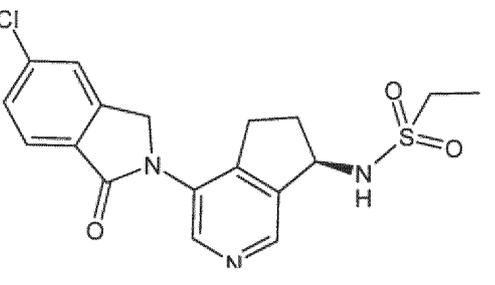
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Знак оптического о вращения	МС (M+S) +
320	N-((R или S)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1 <i>H</i> -[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-ацетамид  370,0	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[A])	(+)	
321	N-((S или R)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1 <i>H</i> -[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-ацетамид  370,0	Такой же, как Пример 320	(-)	

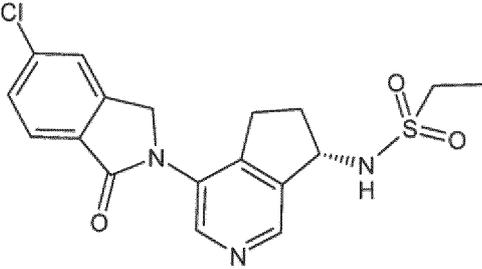
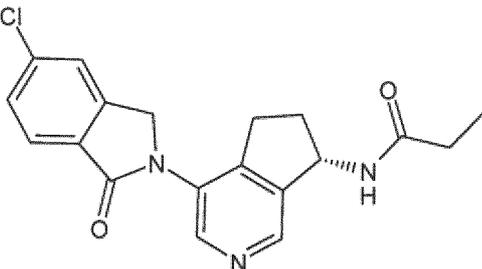
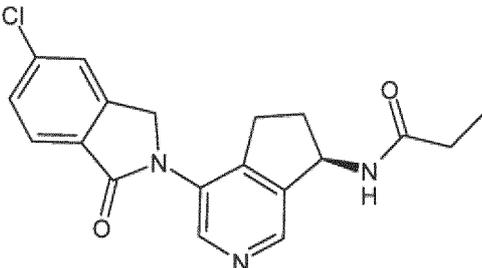
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Знак оптического о вращения	МС (M+S) +
322	<p>N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>356,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[A])</p>	(-)	
323	<p>N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>356,1</p>	<p>Такой же, как Пример 322</p>	(+)	
324	<p>N-((S или R)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-метансульфонамид</p>  <p>406,0</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[A])</p>	(-)	

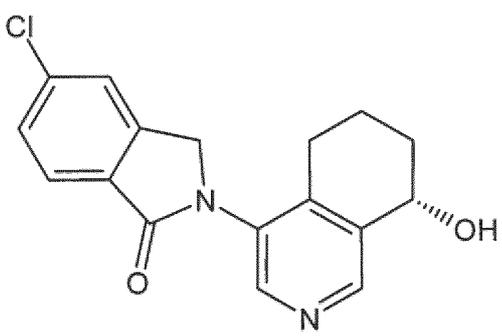
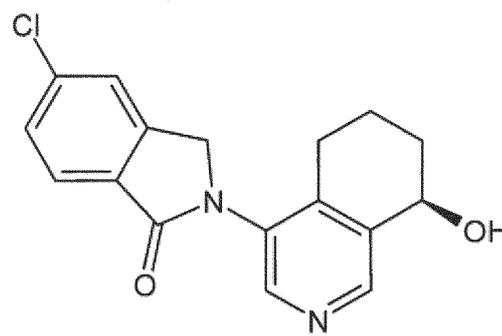
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Знак оптического о вращения	МС (M+S) +
325	<p>N-((R или S)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-метансульфонамид</p>  <p>406,0</p>	Такой же, как Пример 324	(+)	
326	<p>N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>392,1</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[A])	(-)	
327	<p>N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>392,1</p>	Такой же, как Пример 326	(+)	

Пример	Название/Структура соединения МС (M+N) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Знак оптического о вращения	МС (M+S) +
328	<p>N-((R или S)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-пропионамид</p>  <p>384,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[A])</p>	(+)	
329	<p>N-((S или R)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-пропионамид</p>  <p>384,1</p>	<p>Такой же, как Пример 328</p>	(-)	
330	<p>N-[(S или R)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>392,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-иламин (промежуточное соединение В-18[C])</p>	(-)	

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Знак оптического о вращения	МС (M+S) +
331	<p>N-[(R или S)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>392,1</p>	Такой же, как Пример 330	(+)	
332	<p>N-[(R или S)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид</p>  <p>356,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-иламин (промежуточное соединение В-18[C])	(+)	
333	<p>N-[(S или R)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид</p>  <p>356,1</p>	Такой же, как Пример 332	(-)	

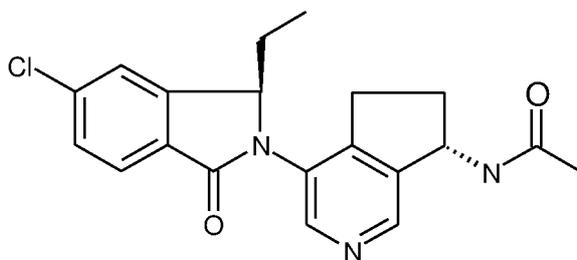
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Знак оптического о вращения	МС (M+S) +
334	<p>N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>378,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-иламин (промежуточное соединение В-18[C])</p>	(+)	
335	<p>N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>378,1</p>	<p>Такой же, как Пример 334</p>	(-)	
336	<p>Этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-амид</p>  <p>392,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-иламин (промежуточное соединение В-18[C])</p>	(+)	

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Знак оптического о вращения	МС (M+S) +
337	<p>Этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-амид</p>  <p>392,1</p>	Такой же, как Пример 336	(-)	
338	<p>N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>356,2</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-иламин (промежуточное соединение В-18[C])	(-)	
339	<p>N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>356,2</p>	Такой же, как Пример 338	(+)	

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества	Знак оптического о вращения	МС (M+S) +
340	5-Хлор-2-((S)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  315,1	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ол (промежуточное соединение В-11)	(-)	
341	5-Хлор-2-((R)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  315,1	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ол (промежуточное соединение В-11)	(+)	

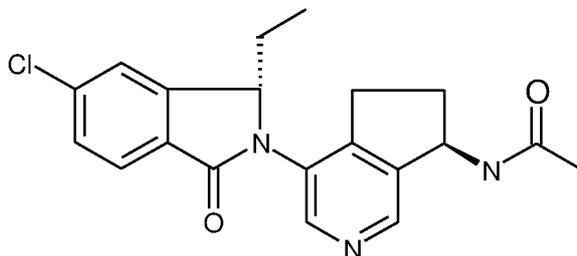
## Пример 342

(+)-N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид



## Пример 343

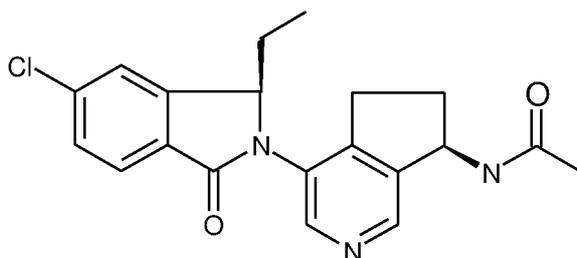
(-)-N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид



5

Пример 344

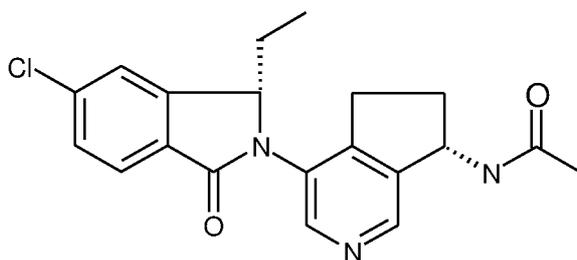
(+)-N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид



10

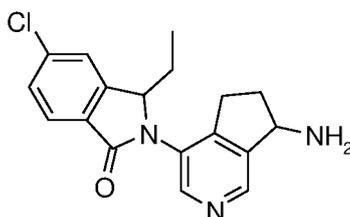
Пример 345

(-)-N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид



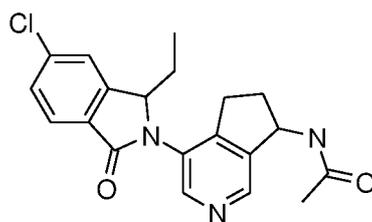
15

[A] 2-(7-Амино-6,7-дигидро-5H[2]пиридин-4-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



Смесь 5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (промежуточное соединение А-13-1, 390 мг, 2 ммоль), 4-бром-6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-7-иламина (промежуточное соединение В-18[С], 318 мг, 1,5 ммоль), CuI (38 мг, 0,2 ммоль), (1*S*, 2*S*)-циклогексан-1,2-диамина (45 мг, 0,4 ммоль) и CsCO<sub>3</sub> (750 мг, 4 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 140°C в течение 12 часов, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля (0,5 - 1 см) и промывали диэтиловым эфиром. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который использовали в следующей стадии реакции без очистки. МС: 328,1 (M+H<sup>+</sup>).

[В] *N*-[4-(5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-7-ил-ацетамид

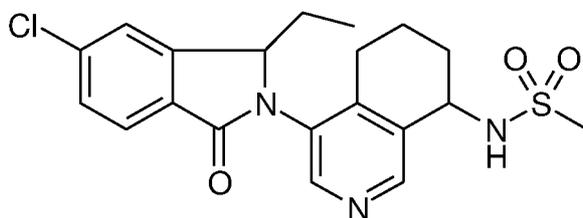


К раствору 2-(7-амино-6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-4-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (490 мг, 1,5 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (3 ммоль) и ацетилхлорид (156 мг, 2 ммоль) при 0°C. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего ее наливали в 1 н. HCl в диоксане (15 мл) и промывали EtOAc (15 мл x2). После того, как органический слой декантировали, водный слой доводили до pH более 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x2), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (228 мг, 62%) в виде смеси четырех диастереомеров, которую подвергали разделению с помощью СЖХ (IC 250 мм x 50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: сверхкритический CO<sub>2</sub>, В: IPA (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), А:В = 60:40 при 140 мл/мин) с получением (+)-*N*-[(*S* или *R*)-4-((*R* или *S*)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида (31 мг, пример 342), МС: 370,1 (M+H<sup>+</sup>), (-)-*N*-[(*R* или *S*)-4-((*S* или *R*)-5-хлор-1-оксо-1,3-

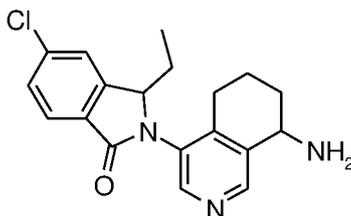
дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида (35 мг, пример 343), МС: 370,1 (M+H<sup>+</sup>), (+)-N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида (39 мг, пример 344), МС: 370,1 (M+H<sup>+</sup>), и (-)-N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида (34 мг, пример 345), МС: 370,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Пример 346

N-[4-(5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-  
изохинолин-8-ил]-метансульфонамид

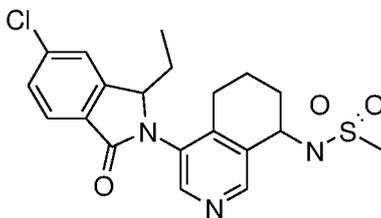


[A] 2-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-  
изоиндол-1-он



Смесь 5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (промежуточное  
соединение А-13-1, 390 мг, 2 ммоль), 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-  
амина (промежуточное соединение В-12[А], 339 мг, 1,5 ммоль), CuI (38 мг, 0,2  
ммоль), (1S, 2S)-циклогексан-1,2-диамина (45 мг, 0,4 ммоль) и CsCO<sub>3</sub> (750 мг, 4  
ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и нагревали при 140°C в течение 12 часов.  
После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали  
через слой силикагеля (0,5 - 1 см) и промывали диэтиловым эфиром.  
Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого  
продукта, который использовали в следующей стадии реакции без  
дополнительной очистки. МС: 342,1 (M+H<sup>+</sup>).

[B] *N*-[4-(5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид



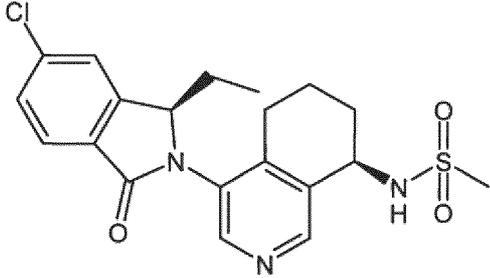
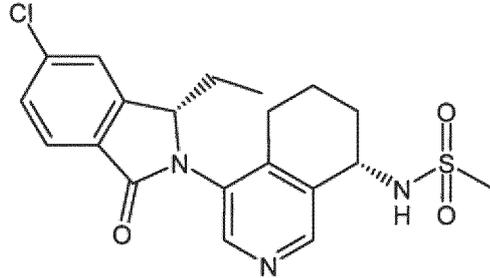
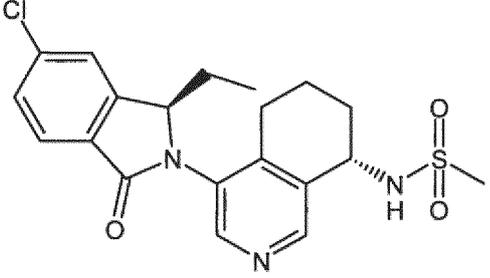
5 К раствору 2-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (511,5 мг, 1,5 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (3 ммоль) и метансульфонилхлорид (228 мг, 2 ммоль) при 0°C. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего ее наливали в 1 н. HCl в диоксане (15 мл) и

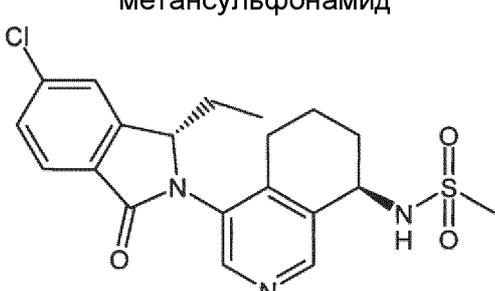
10 промывали EtOAc (15 мл x 2). После того как органический слой декантировали, водный слой подщелачивали до pH более 8 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. После экстракции EtOAc (20 мл x2) объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке

15 (228 мг, 62%), в виде смеси четырех диастереомеров. МС: 420,1 (M+H<sup>+</sup>). Затем эту смесь диастереомеров подвергали разделению с помощью СЖХ (IC 250 мм x 50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: сверхкритический CO<sub>2</sub>, В: IPA (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), А:В = 60:40 при 140 мл/мин) с получением четырех индивидуальных диастереомеров (примеры 347, 348, 349 и 350). МС: 420,1 (M+H<sup>+</sup>).

20

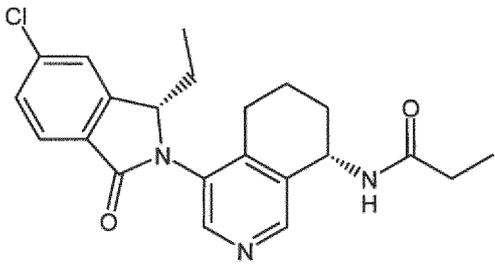
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения
--------	--	---------------------------------

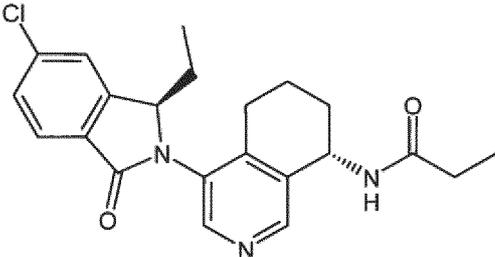
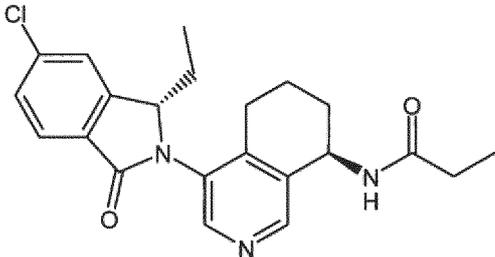
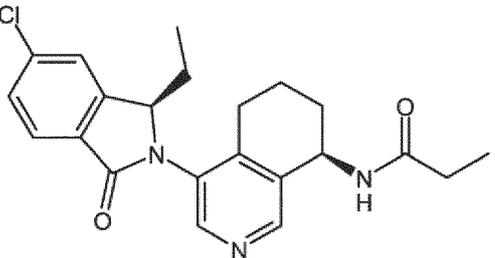
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения
347	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>420,1</p>	(+)
348	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>420,1</p>	(-)
349	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>420,1</p>	(+)

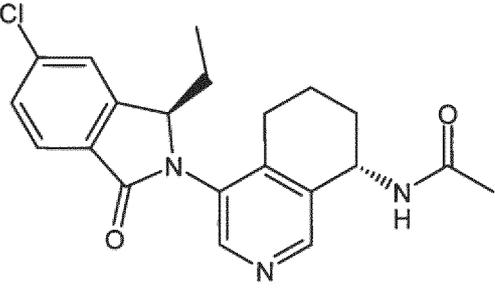
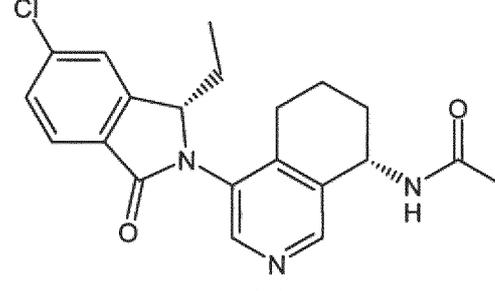
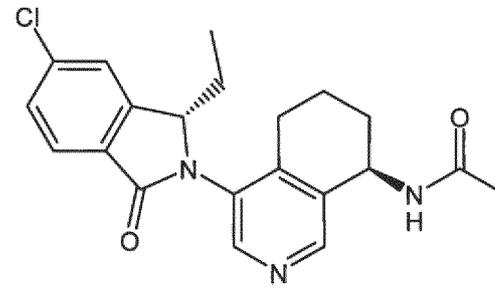
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения
350	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>420,1</p>	(-)

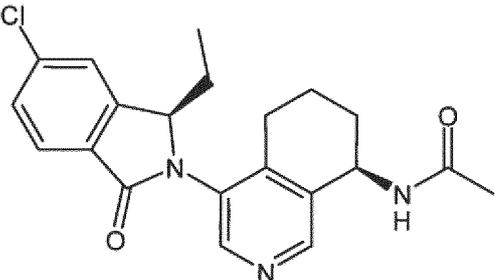
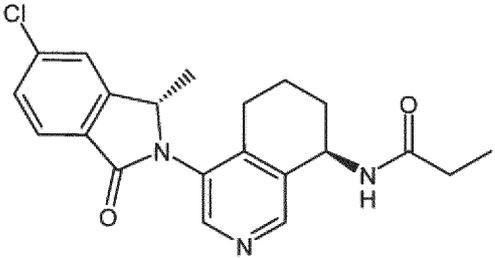
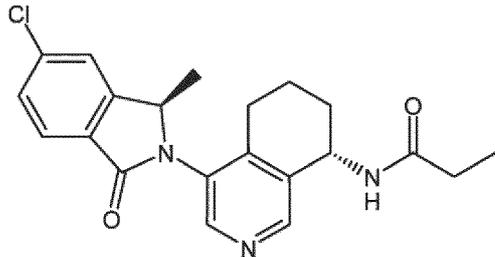
Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 11, были получены по аналогии с методами, описанными для получения примеров 342, 343, 344 и 345 или примеров 347, 348, 349 и 350, используя соответствующие  
5 исходные вещества.

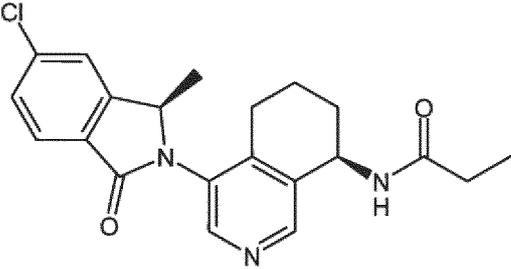
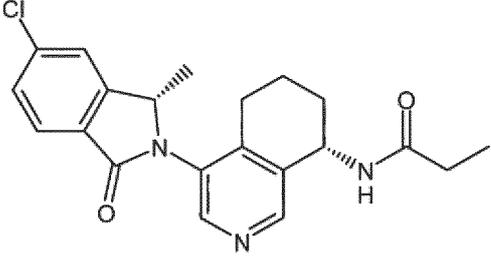
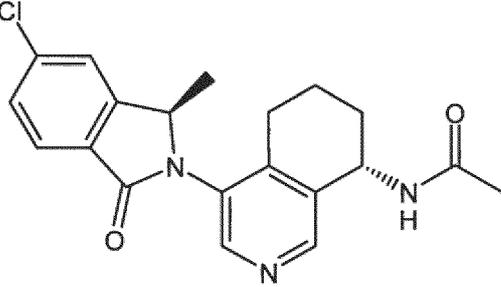
Таблица 11

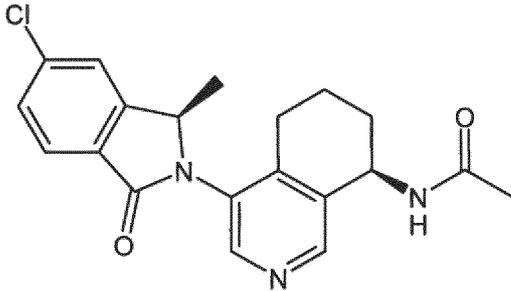
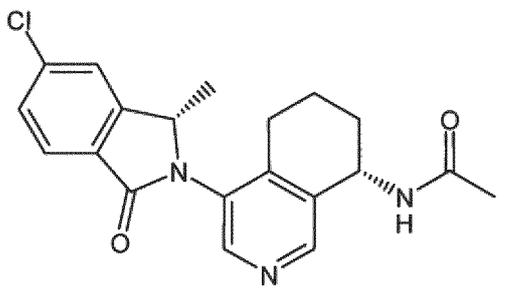
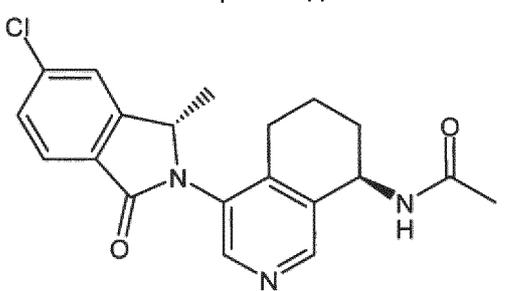
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения	МС (M+S) <sup>+</sup>
351	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	Н.О.	

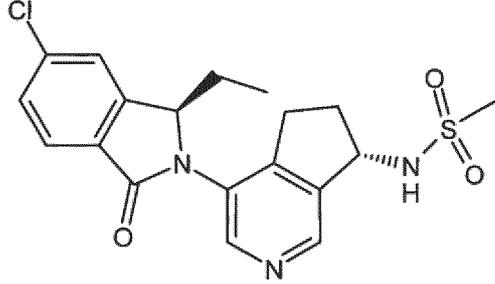
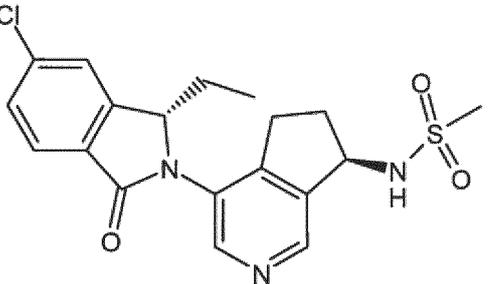
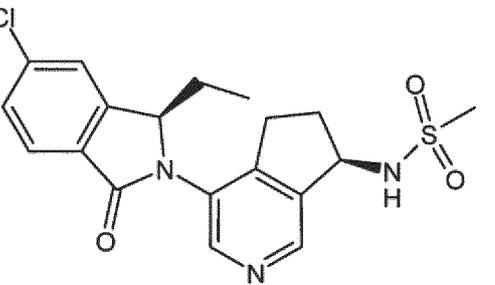
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения	МС (M+S) <sup>+</sup>
352	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	Н.О.	
353	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	Н.О.	
354	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	Н.О.	

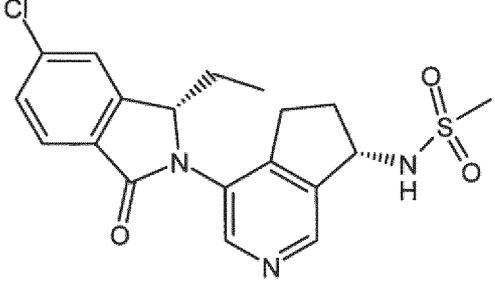
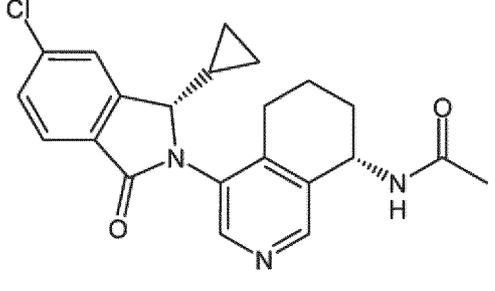
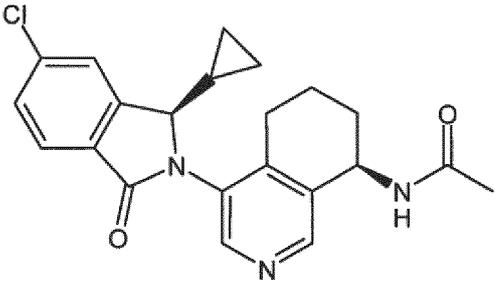
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения	МС (M+S) <sup>+</sup>
355	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>384,1</p>	(-)	
356	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>384,1</p>	(-)	
357	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>384,1</p>	(+) )	

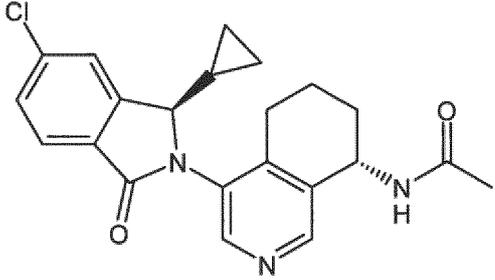
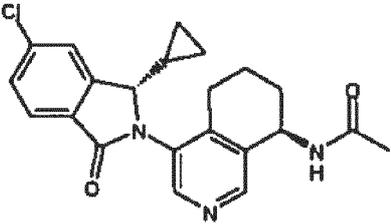
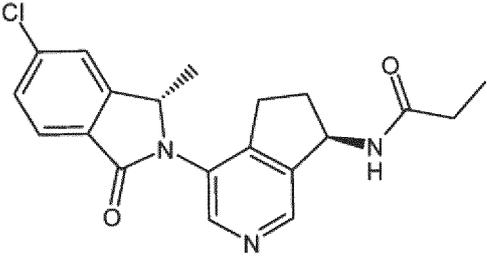
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения	МС (M+S) <sup>+</sup>
358	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>384,1</p>	(+)	
359	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>384,3</p>	(+)	
360	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>384,3</p>	(-)	

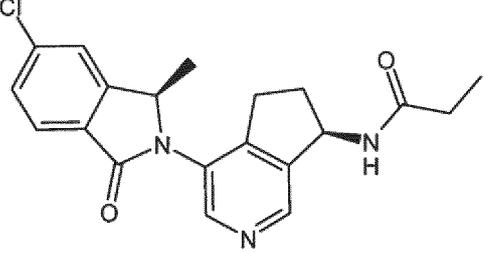
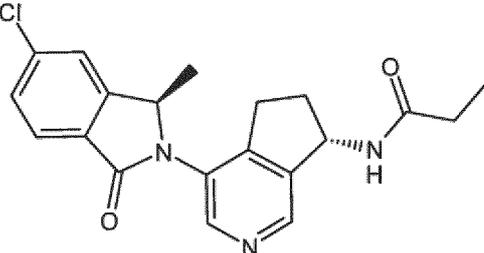
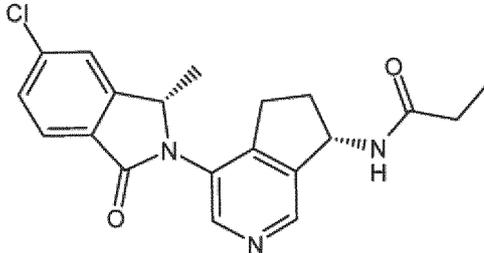
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения	МС (M+S) <sup>+</sup>
361	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>384,3</p>	(+)	
362	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>384,3</p>	(-)	
363	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>370,2</p>	(-)	

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения	МС (M+S) <sup>+</sup>
364	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>370,2</p>	(+)	
365	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>370,2</p>	(-)	
366	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>370,2</p>	(+)	

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения	МС (M+S) <sup>+</sup>
367	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>406,1</p>	(+)	
368	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>406,1</p>	(-)	
369	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>406,1</p>	(+)	

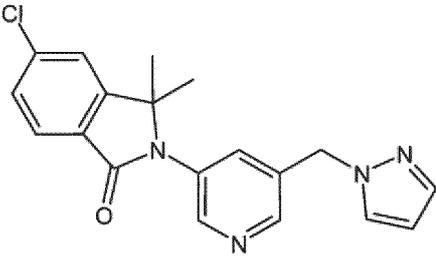
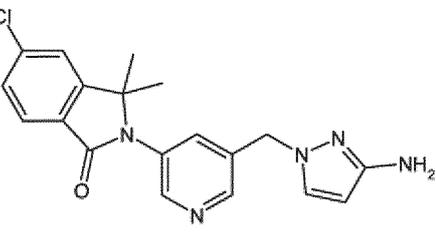
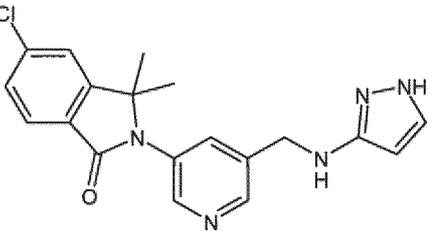
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения	МС (M+S) <sup>+</sup>
370	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>406,1</p>	(-)	
371	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>396,1</p>	(-)	
372	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>396,1</p>	(+) )	

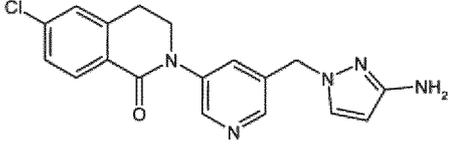
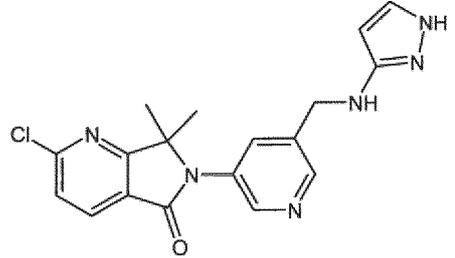
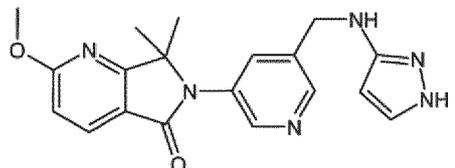
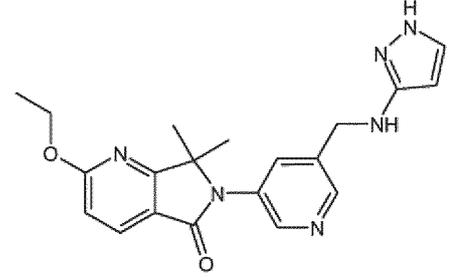
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения	МС (M+S) <sup>+</sup>
373	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>396,1</p>	(+)	
374	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>396,1</p>	(-)	
375	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>370,1</p>	(-)	

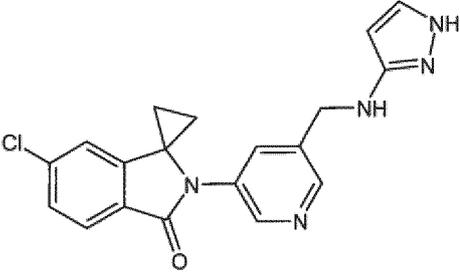
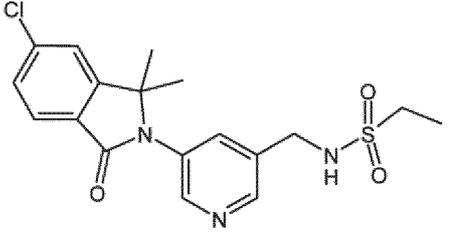
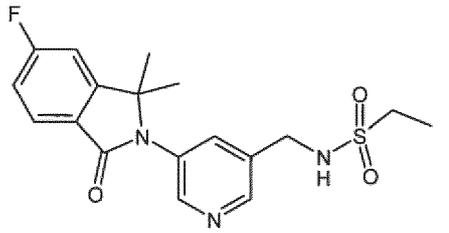
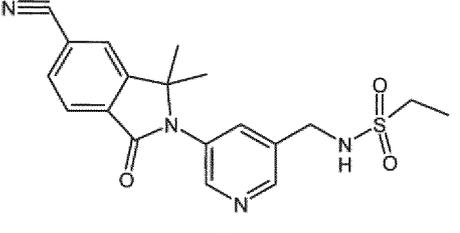
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Знак оптического вращения	МС (M+S) <sup>+</sup>
376	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>370,1</p>	(+)	
377	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>370,1</p>	(+)	
378	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>370,1</p>	(-)	

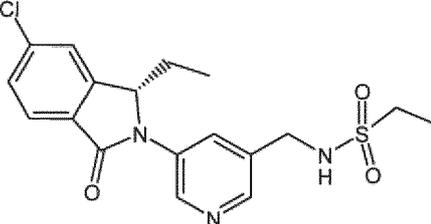
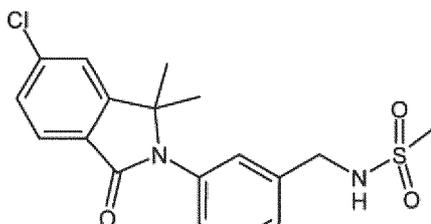
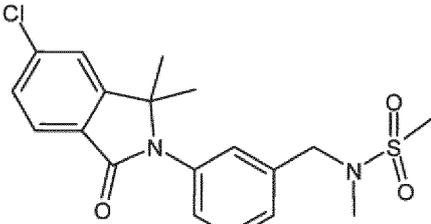
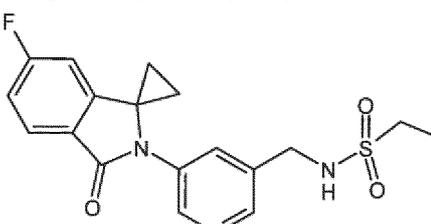
Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 12, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 140, используя соответствующие исходные вещества.

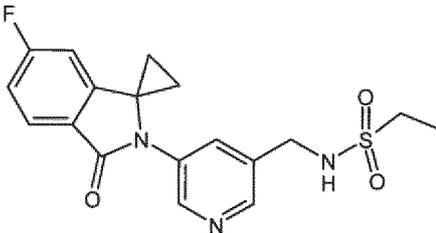
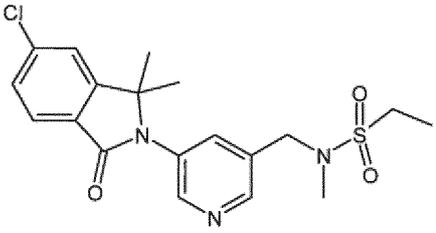
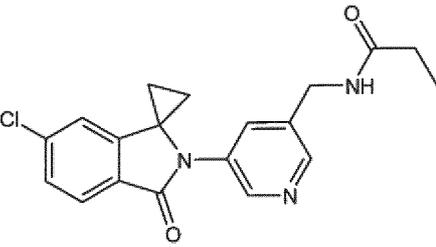
Таблица 12

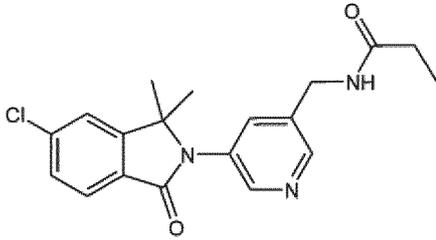
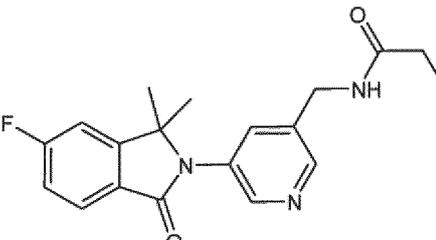
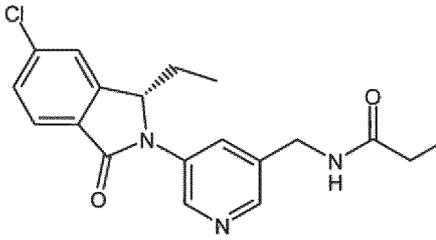
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
379	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-(5-пиразол-1-илметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 1H-пиразол</p>
380	<p>2-[5-(3-Амино-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>368,2</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 3-аминопиразол</p>
381	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>368,2</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 3-аминопиразол</p>

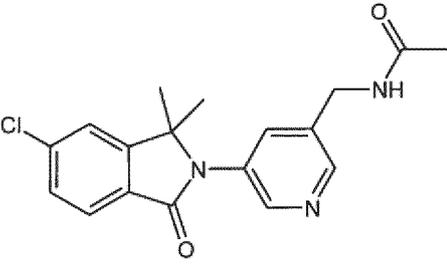
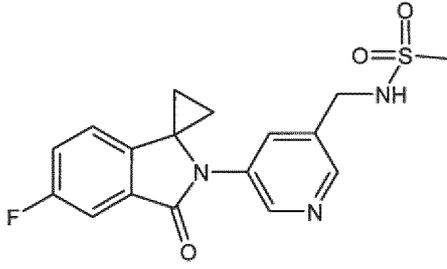
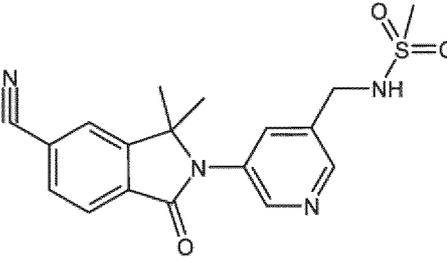
382	<p>2-[5-(3-Амино-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>354,0</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример140 [A]) и 3-аминопиразол</p>
383	<p>2-Хлор-7,7-диметил-6-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>369,1</p>	<p>2-Хлор-6-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-16-1) и 3-аминопиразол</p>
384	<p>2-Метокси-7,7-диметил-6-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>365,2</p>	<p>6-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-17-1) и 3-аминопиразол</p>
385	<p>2-Этокси-7,7-диметил-6-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>379,2</p>	<p>6-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-2-этокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-18-1) и 3-аминопиразол</p>

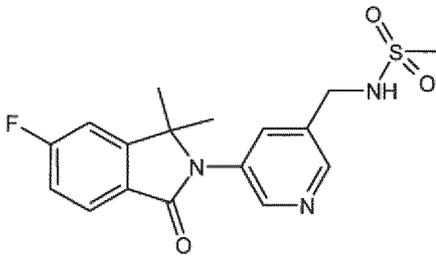
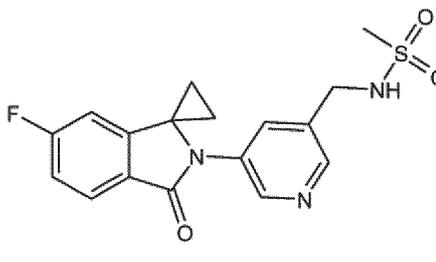
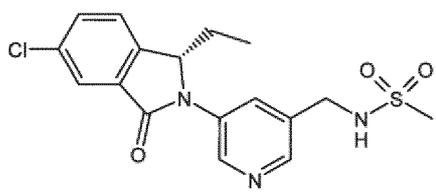
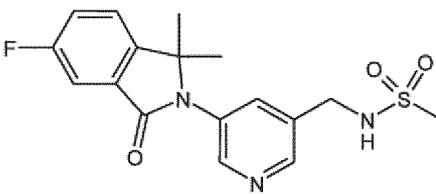
386	<p>6'-Хлор-2'-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)метил]пиридин-3-ил}спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-он</p>  <p>366,2</p>	<p>6'-Хлор-2'-(5-(хлорметил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22-1) и 3-аминопиразол</p>
387	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>394,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и этансульфоновой кислоты амид</p>
388	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(6-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>378,1</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-5-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-19-1) и этансульфоновой кислоты амид</p>
389	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(6-циано-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>385,1</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрил (промежуточное соединение А-21-1) и этансульфоновой кислоты амид</p>

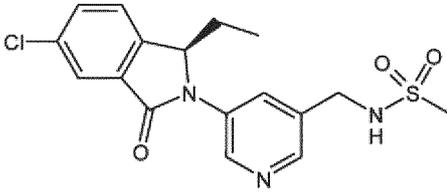
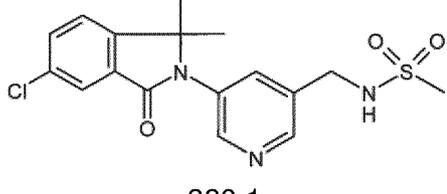
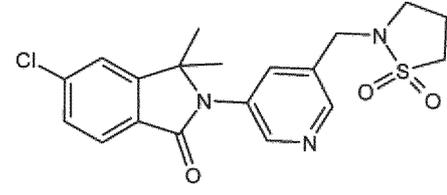
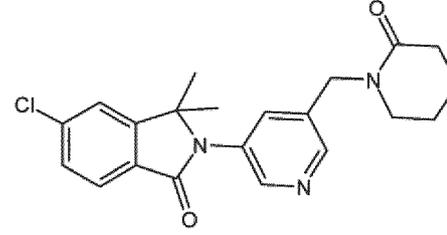
390	<p>Этансульфоновой кислоты [5-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>394,1</p>	<p>(S или R)-5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-3) и этансульфоновой кислоты амид</p>
391	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>380,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и метансульфонамид</p>
392	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-N-метил-метансульфонамид</p>  <p>394,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и N-метил-метансульфоновой кислоты амид</p>
393	<p>N-[[5-(6'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'H)-ил)пиридин-3-ил]метил]этансульфонамид</p>  <p>376,1</p>	<p>2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-23-1) и этансульфонамид</p>

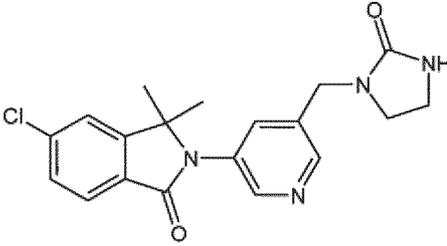
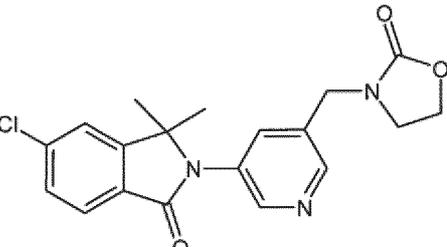
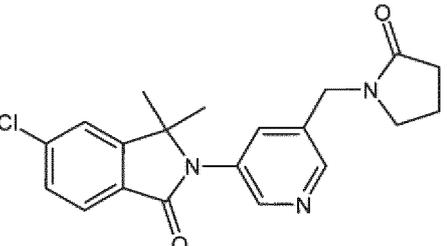
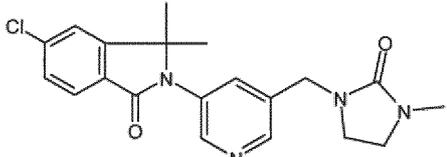
394	<p>N-{{[5-(6'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'H)-ил)пиридин-3-ил]метил}-N-метилэтансульфонамид</p>  <p>390,1</p>	<p>2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-23-1) и этансульфоновой кислоты метиламид</p>
395	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метил-амид</p>  <p>408,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и этансульфоновой кислоты метиламид</p>
396	<p>N-{{[5-(6'-Хлор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'H)-ил)пиридин-3-ил]метил}пропанами́д</p>  <p>356,1</p>	<p>6'-Хлор-2'-(5-(хлорметил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22-1) и пропионамид</p>

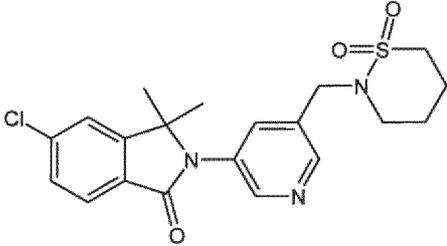
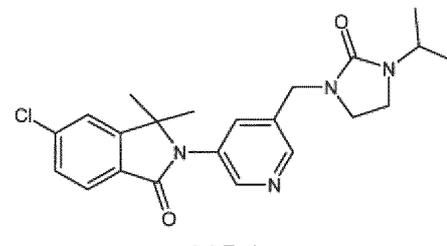
397	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамид</p>  <p>358,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и пропионамид</p>
398	<p>N-[5-(6-Фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамид</p>  <p>342,1</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-5-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-19-1) и пропионамид</p>
399	<p>N-[5-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамид</p>  <p>358,1</p>	<p>(S или R)-5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-3) и пропионамид</p>

400	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-ацетамид</p>  <p>344,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и ацетамид</p>
401	<p>N-[[5-(5'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'H)-ил)пиридин-3-ил]метил]метансульфонамид</p>  <p>362,1</p>	<p>2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-24-1) и метансульфонамид</p>
402	<p>N-[5-(6-Циано-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>371,1</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрил (промежуточное соединение А-21-1) и метансульфонамид</p>

403	<p>N-[5-(6-Фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>364,4</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-5-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-19-1) и метансульфонамид</p>
404	<p>N-[[5-(6'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'H)-ил)пиридин-3-ил]метил]метансульфонамид</p>  <p>362,0</p>	<p>2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он(промежуточное соединение А-23-1) и метансульфонамид</p>
405	<p>N-[5-((S или R)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>380,1</p>	<p>(S или R)-5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-3) и метансульфонамид</p>
406	<p>N-[5-(5-Фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>364,4</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-20-1) и метансульфонамид</p>

407	<p>N-[5-((R или S)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>380,1</p>	<p>(R или S)-5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-4) и метансульфонамид</p>
408	<p>N-[5-(5-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>380,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-25-1) и метансульфонамид</p>
409	<p>5-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>406,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и изотиазолидин 1,1-диоксид</p>
410	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксопиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>384,0</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и пиперидин-2-он</p>

411	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>371,2</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и имидазолидин-2-он</p>
412	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксо-оксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>372,2</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и оксазолидин-2-он</p>
413	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>370,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и оксазолидин-2-он</p>
414	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 1-метил-имидазолидин-2-он</p>

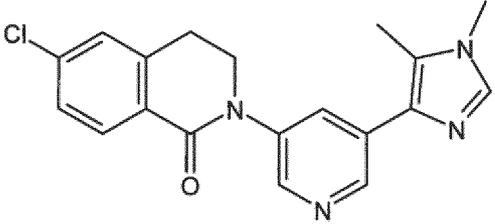
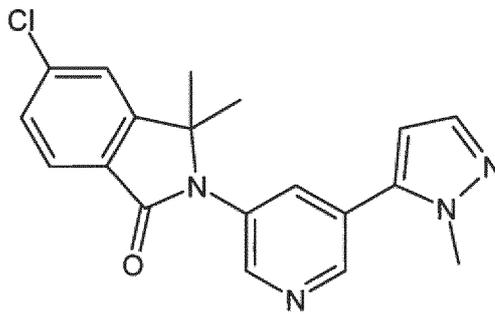
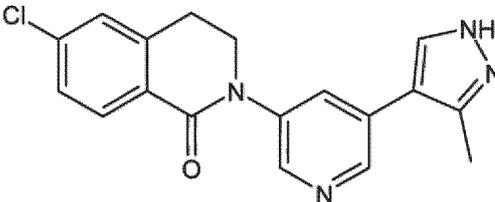
415	<p>5-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>420,2</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и [1,2]тиазинан-1,1-диоксид</p>
416	<p>5-Хлор-2-[5-(3-изопропил-2-оксоимидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 1-изопропил-имидазолидин-2-он</p>

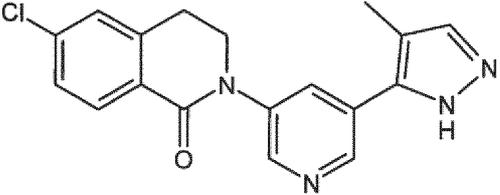
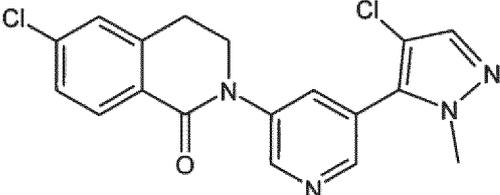
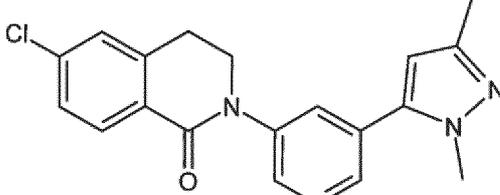
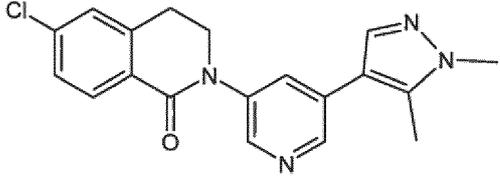
5 Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 13, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 229, используя соответствующие исходные вещества, которые получены, как указано в методе, описанном для получения примера 7, или по близкой аналогии с ним.

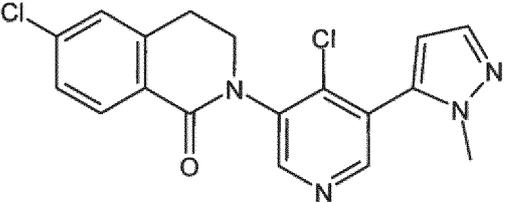
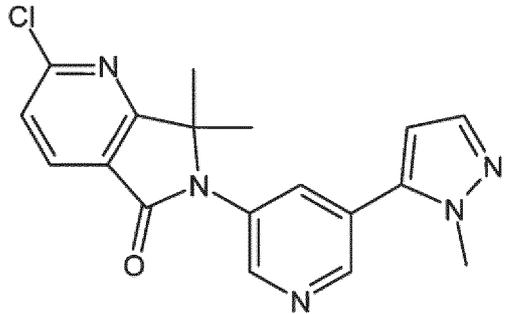
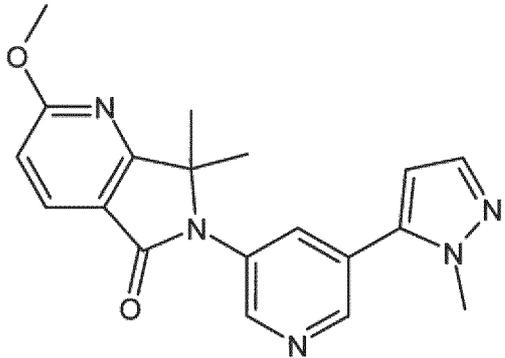
10

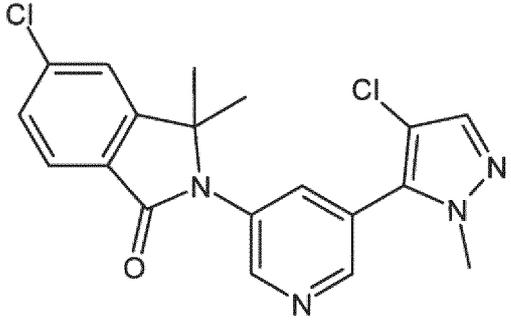
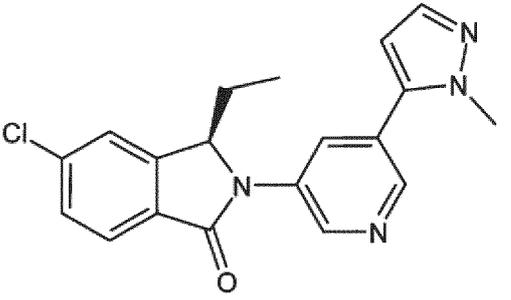
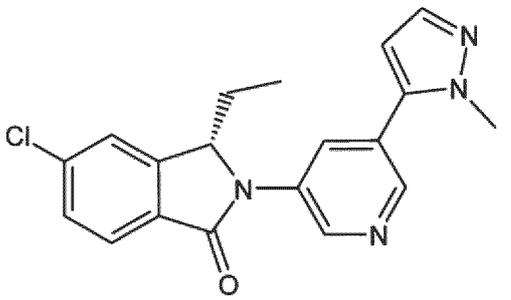
Таблица 13

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
--------	--	-------------------

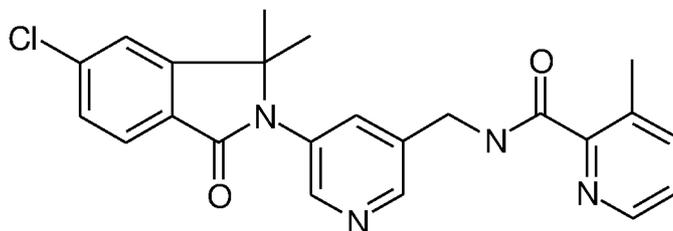
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
417	<p>6-Хлор-2-[5-(1,5-диметил-1H-имидазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол</p>
418	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
419	<p>6-Хлор-2-[5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>339,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
420	<p>6-Хлор-2-[5-(4-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>339,2</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
421	<p>6-Хлор-2-[5-(4-хлор-2-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>373,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 4-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
422	<p>6-Хлор-2-[5-(2,5-диметил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
423	<p>6-Хлор-2-[5-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
424	<p>6-Хлор-2-[4-хлор-5-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>373,1</p>	<p>2-(5-Бром-4-хлор-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
425	<p>2-Хлор-7,7-диметил-6-[5-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>354,1</p>	<p>6-(5-Бром-пиридин-3-ил)-2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
426	<p>2-Метокси-7,7-диметил-6-[5-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>350,1</p>	<p>6-(5-Бром-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>

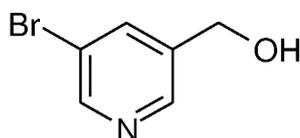
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
427	<p>5-Хлор-2-[5-(4-хлор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>387,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
428	<p>(R или S)-5-Хлор-3-этил-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>353,2</p>	<p>(R или S)-2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
429	<p>(S или R)-5-Хлор-3-этил-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>353,2</p>	<p>(S или R)-2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>

3-Метил-пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид



5

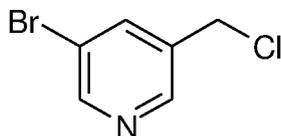
[A] (5-Бром-пиридин-3-ил)-метанол



К суспензии 5-бром-пиридин-3-карбальдегида (10,0 г, 53,7 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли боргидрид натрия (2,2 г, 59,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, после чего ее гасили водой (5,0 мл). В результате выпаривания растворителей получили светло-желтоватое масло, которое повторно растворяли в EtOAc и промывали рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (9,6 г, 95%), в виде бесцветного масла. МС: 188,0 и 190,0 (M+H<sup>+</sup>).

15

[B] 3-Бром-5-хлорметил-пиридин



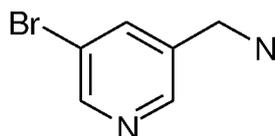
При 0°C к раствору (5-бромпиридин-3-ил)метанола (3 г, 16,0 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (7,59 г, 63,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь наливали на лед/воду (20 мл) и подщелачивали концентрированным раствором NaOH (8 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

20

выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 40% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (3,08 г, 93%) в виде белого твердого вещества. МС: 206,0, 207,9 (M+H<sup>+</sup>).

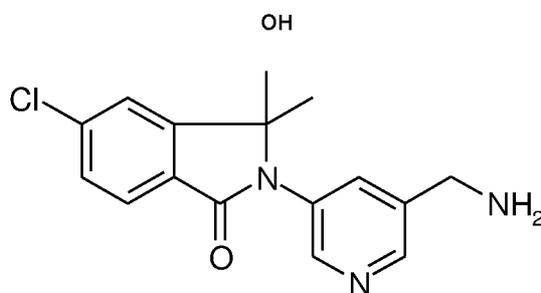
5

[C] (5-Бром-пиридин-3-ил)-метиламин



3-Бром-5-хлорметил-пиридин (10,3 г, 50 ммоль) растворяли в аммиачном растворе метанола (7 н., 250 мл) и нагревали при 60°C в течение ночи. После добавления водного раствора NaOH (1 н.) для доведения pH до более 12 смесь was экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали перекристаллизацией с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества (2,5 г, 27%). МС: 187,1 (M+H<sup>+</sup>).

15 [D] 2-(5-Аминометил-пиридин-3-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-

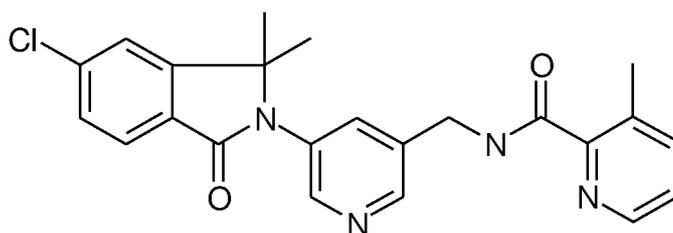


В герметичной пробирке на 25 смесь (5-бром-пиридин-3-ил)-метиламина (281 мг, 1,5 ммоль), 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (промежуточное соединение A-12, 196 мг, 1,0 ммоль), CuI (38 мг, 0,2 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (652 мг, 2,0 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексана (68,4 мл, 0,6 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 7 часов, после чего ее наливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (320 мг, 100%). Без

25

дополнительной очистки смесь использовали непосредственно в следующей стадии. МС: 302,1 (M+H<sup>+</sup>).

5 [E] 3-Метил-пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид

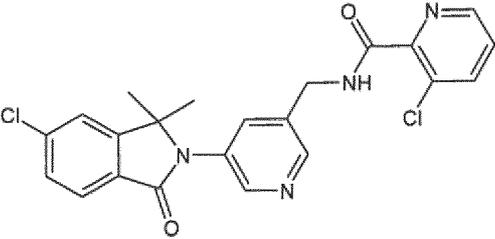
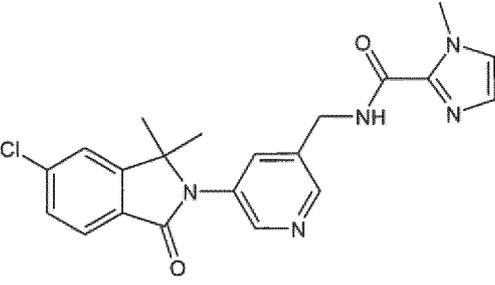
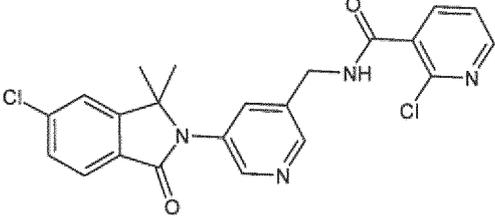


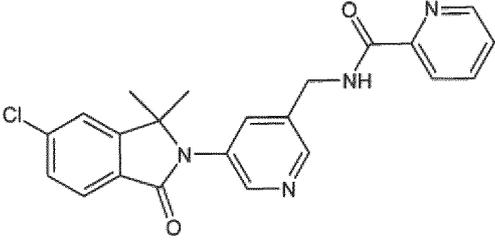
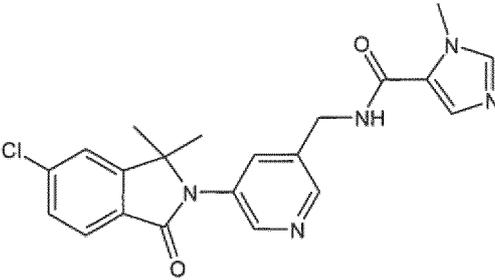
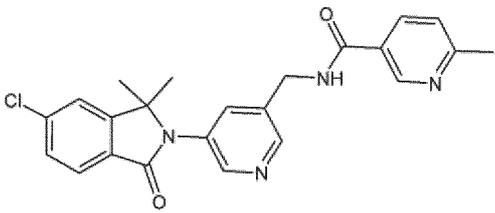
К раствору 2-(5-аминометил-пиридин-3-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (30 мг, 0,1 ммоль), Et<sub>3</sub>N (15,3 мг, 0,15 ммоль) и 3-метил-пиридин-2-карбоновой кислоты (13,7 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли HATU (57,0 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду и EtOAc, и органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который затем очищали  
10  
15  
препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (10 мг, 24%) в виде твердого вещества. МС: 421,2 (M+H<sup>+</sup>).

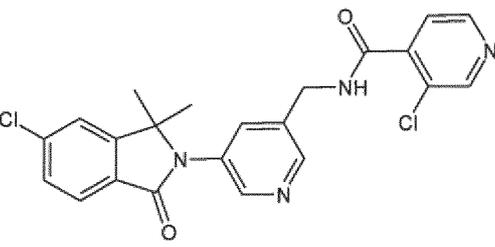
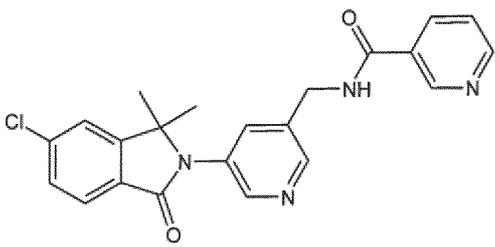
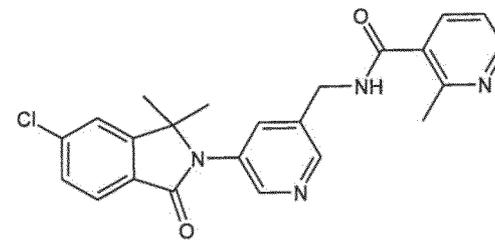
Приведенные ниже соединения, перечисленные в таблице 14, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 430,  
20  
используя соответствующие исходные вещества.

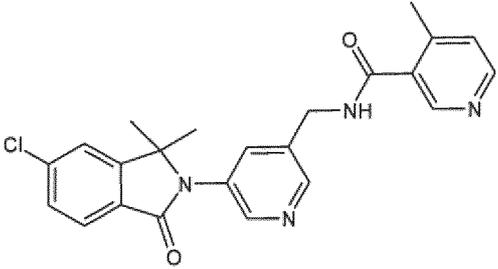
Таблица 14

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
--------	--	-------------------

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
431	<p>3-Хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>441,1</p>	Пример 430 (стадия D) и 3-хлор-пиридин-2-карбоновая кислота
432	<p>1-Метил-1<i>H</i>-имидазол-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>410,2</p>	Пример 430 (стадия D) и 1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-2-карбоновая кислота
433	<p>2-Хлор-N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-никотинамид</p>  <p>441,2</p>	Пример 430 (стадия D) и 2-хлор-никотиновая кислота

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
434	<p>Пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>407,1</p>	Пример 430 (стадия D) и пиридин-2-карбоновая кислота
435	<p>3-Метил-3<i>H</i>-имидазол-4-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>410,1</p>	Пример 430 (стадия D) и 3-метил-3 <i>H</i> -имидазол-4-карбоновая кислота
436	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-6-метил-никотинамид</p>  <p>421,3</p>	Пример 430 (стадия D) и 6-метил-никотиновая кислота

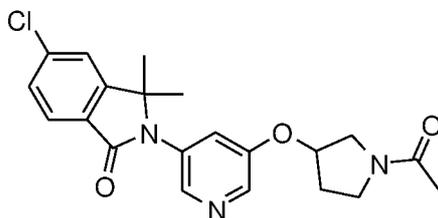
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
437	<p>3-Хлор-N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-изоникотинамид</p>  <p>441,2</p>	Пример 430 (стадия D) и 3-хлор-изоникотиновая кислота
438	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-никотинамид</p>  <p>407,2</p>	Пример 430 (стадия D) и никотиновая кислота
439	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-2-метил-никотинамид</p>  <p>421,3</p>	Пример 430 (стадия D) и 2-метил-никотиновая кислота

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) <sup>+</sup>	Исходные вещества
440	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-4-метил-никотинамид</p>  <p>421,3</p>	<p>Пример 430 (стадия D) и 4-метил-никотиновая кислота</p>

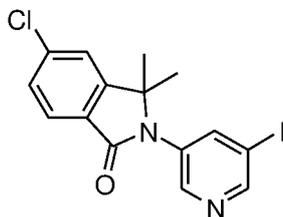
## Пример 441

2-[5-(1-Ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

5



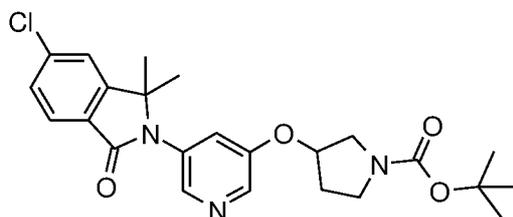
[A] 5-Хлор-2-(5-йод-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



10 Смесь 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (промежуточное соединение A-12) (390 мг, 2 ммоль), 3,5-дииод-пиридина (662 мг, 2 ммоль), CuI (38 мг, 0,2 ммоль), (1S, 2S)-циклогексан-1,2-диамина (45 мг, 0,4 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (888 мг, 4 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и  
15 экстрагировали EtOAc (25 мл x 2). Объединенные органические слои промывали

рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 30-100% EtOAc-гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (495 мг, 62%), в виде белого твердого вещества. МС: 399,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[B] 3-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир

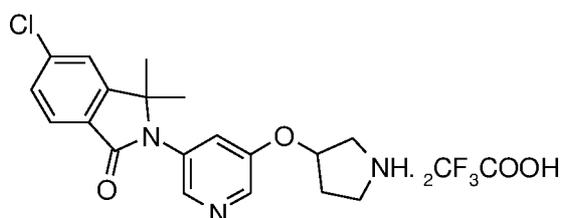


10 В герметичную пробирку для микроволновой печи загружали  $\text{CuI}$  (19,1 мг, 0,1 ммоль), 1,10-фенантролин (36 мг, 0,2 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (750 мг, 2,0 ммоль), 5-хлор-2-(5-йод-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (399 мг, 1,0 ммоль), 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (374 мг, 2 ммоль) и толуол (5 мл). Реакционную смесь нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение

15 24 часов. Полученную в результате суспензию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля (0,5 - 1 см) и промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (310 мг, 68%). МС: 458 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

20

[C] 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он соль трифторуксусной кислоты



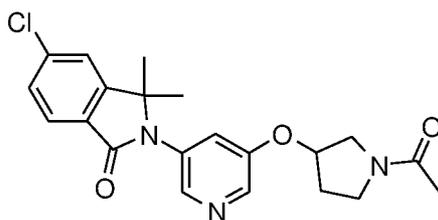
К раствору 3-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира

25

(310 мг, 0,67 ммоль) в ДХМ добавляли ТФУ (1 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После удаления растворителя в вакууме сырой продукт получили в виде желтоватого масла и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

5

[D] 2-[5-(1-Ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

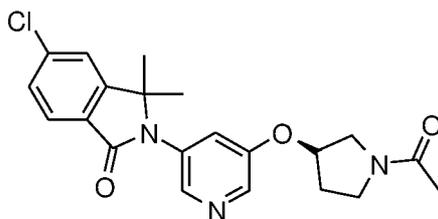


К раствору 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-  
 10 2,3-дигидро-изоиндол-1-она, соли трифторуксусной кислоты (94,2 мг, 0,2 ммоль)  
 добавляли Et<sub>3</sub>N (1 ммоль) и ацетилхлорид (23,4 мг, 0,3 ммоль) при 0°C.  
 Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной  
 температуре в течение 1 часа, после чего ее налили в H<sub>2</sub>O (1 мл) и  
 экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Объединенные органические слои промывали  
 15 рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали  
 в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной  
 ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (25,5 мг, 35%), в виде  
 белого твердого вещества. МС: 400,2 (M+H<sup>+</sup>).

20

#### Пример 442

2-[5-((R)-1-Ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-  
 дигидро-изоиндол-1-он

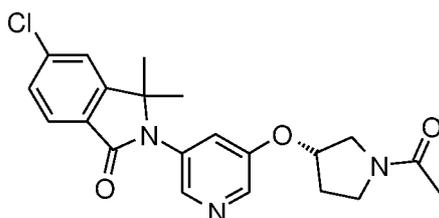


По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, (R)-3-  
 25 гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир использовали

(стадия В) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 400,2 (M+H<sup>+</sup>).

Пример 443

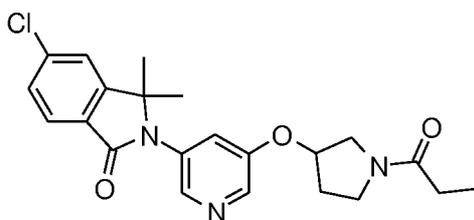
- 5 2-[5-((S)-1-Ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



- По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, (S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир использовали (стадия В) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 400,2 (M+H<sup>+</sup>).
- 10

Пример 444

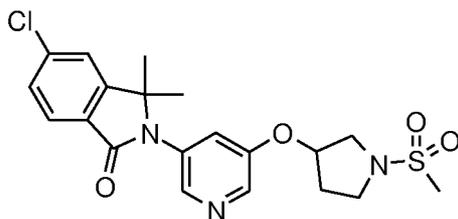
- 15 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-пропионил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



- По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, пропионилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 414,2 (M+H<sup>+</sup>).
- 20

Пример 445

- 5-Хлор-2-[5-(1-метансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

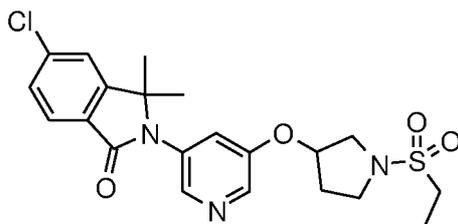


По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, метансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 436,2 (M+H<sup>+</sup>).

5

## Пример 446

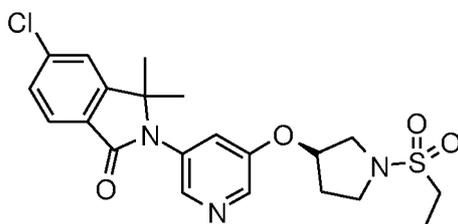
5-Хлор-2-[5-(1-этансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



10 По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, этансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 450,2 (M+H<sup>+</sup>).

## Пример 447

15 5-Хлор-2-[5-((R)-1-этансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

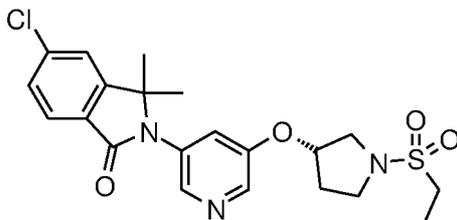


По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, (R)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) и этансульфонилхлорид (стадия D) использовали для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 450,2 (M+H<sup>+</sup>).

20

## Пример 448

5-Хлор-2-[5-((S)-1-этансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



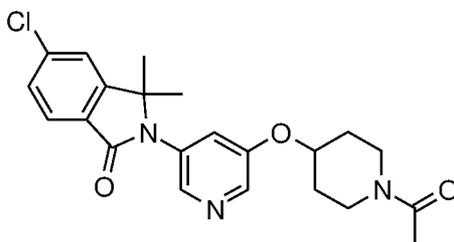
5

По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, (S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) и этансульфонилхлорид (стадия D) использовали для получения соединения, указанного в заголовке в виде белого твердого вещества. МС: 450,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

## Пример 449

2-[5-(1-Ацетил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



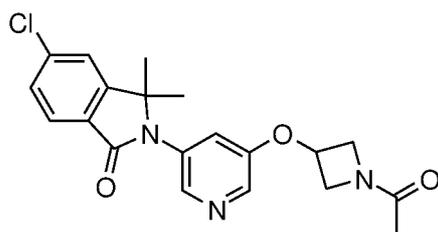
15

По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) использовали для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 414,3 (M+H<sup>+</sup>).

20

## Пример 450

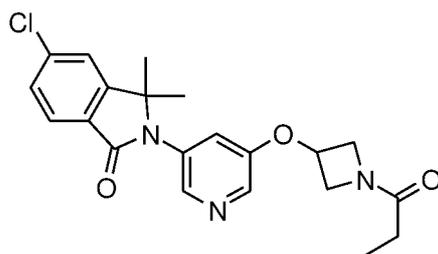
2-[5-(1-Ацетил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, 3-гидрокси-циклобутанкарбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) использовали для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 386,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 451

5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-пропионил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



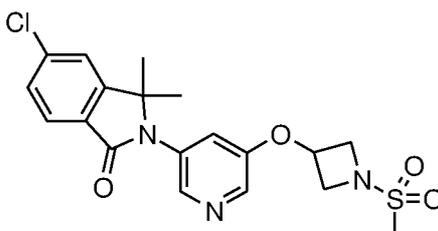
10

По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, 3-гидрокси-циклобутанкарбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) и пропионилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 400,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

#### Пример 452

5-Хлор-2-[5-(1-метансульфонил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

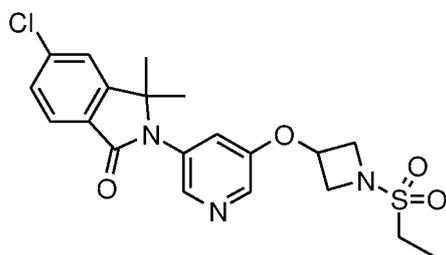


По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, 3-гидрокси-циклобутанкарбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) и метансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 422,1 (M+H<sup>+</sup>).

5

## Пример 453

5-Хлор-2-[5-(1-этансульфонил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

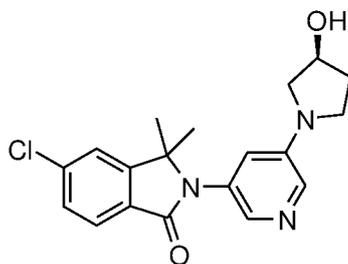


10 По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, 3-гидрокси-циклобутанкарбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) и этансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 436,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

## Пример 454

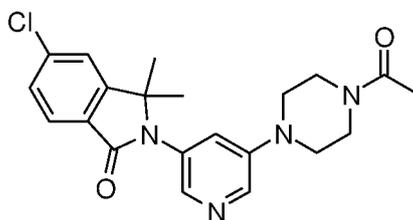
5-Хлор-2-[5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



20 По аналогии с методом, описанным для получения примера 137, 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12), 3-бром-5-[(S)-3-(трет-бутил-диметил-силанилокси)-пирролидин-1-ил]-пиридин использовали (стадия С) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 358,1 (M+H<sup>+</sup>).

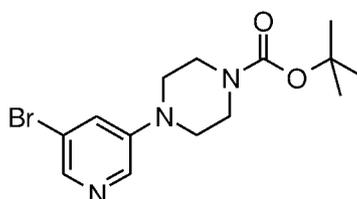
## Пример 455

2-[5-(4-Ацетил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



5

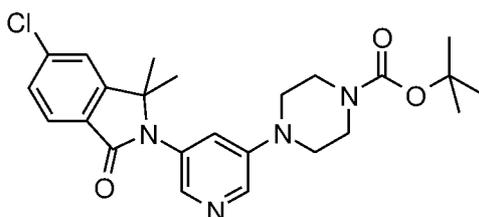
[A] 4-(5-Бром-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



Смесь пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (1,86 г, 10  
10 ммоль), 3,5-дибромпиридина (2,37 г, 10 ммоль), палладия(II) ацетата (0,11 г, 0,5  
ммоль), Amphos (0,35 г, 0,6 ммоль) и *трет*-бутилат натрия (1,68 г, 15 ммоль) в  
диоксане (10 мл) нагревали при 130°C в микроволновом реакторе в течение 2  
часов. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический  
слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при  
15 пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент  
этилацетат:гексан = 1:5) с получением соединения, указанного в заголовке, в  
виде белого твердого вещества (1,84 г, 54%). МС: 342,2 (M<sup>+</sup>).

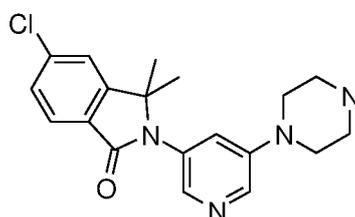
20

[B] 4-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-ил]-  
пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



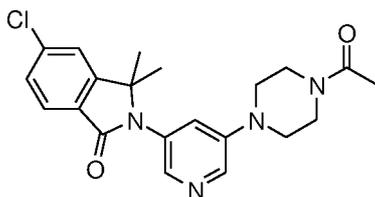
5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12, 690 мг, 3,51 ммоль), 4-(5-бром-пиридин-3-ил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (1,0 г, 2,92 ммоль), CuI (166,8 мг, 0,88 ммоль), (1S, 2S)-циклогексан-1,2-диамин (120 мг, 1,75 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,90 г, 5,84 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией (элюент этилацетат:гексан = 1:1) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтоватого масла (340 мг, 25,6%). MS: 457,3 (M+H<sup>+</sup>).

[C] 5-Хлор-3,3-диметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



Смесь 4-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (0,34 г, 0,74 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После удаления растворителя остаток обрабатывали водным раствором аммиака для доведения pH приблизительно до 9, а затем экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя сырой продукт получили в виде желтоватого масла (266 мг, 100%). MS: 357,2 (M+H<sup>+</sup>).

[D] 2-[5-(4-Ацетил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

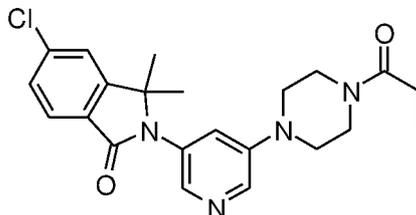


К раствору 5-хлор-3,3-диметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (52 мг, 0,146 ммоль) и ТЕА (29,5 мг, 0,292 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли по каплям ацетилхлорид (17,2 мг, 0,219 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре смесь обрабатывали водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (23 мг, 40%). МС: 399,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

## Пример 456

5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(4-пропионил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

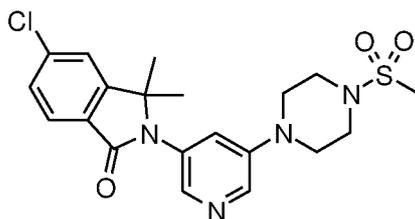


15 По аналогии с методом, описанным для получения примера 455, пропионилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (выход 41%). МС: 413,2 (M+H<sup>+</sup>).

20

## Пример 457

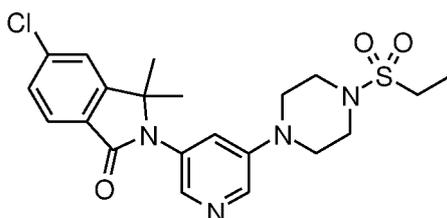
5-Хлор-2-[5-(4-метансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения примера 455, метансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (выход 35%). МС: 435,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 458

5-Хлор-2-[5-(4-этансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



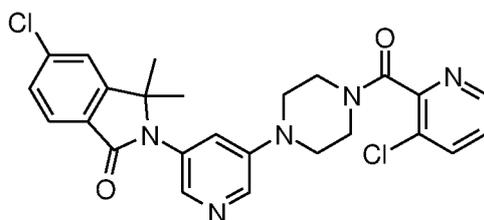
10

По аналогии с методом, описанным для получения примера 455, этансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (выход 40%). МС: 449,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

#### Пример 459

5-Хлор-2-[5-[4-(3-хлор-пиридин-2-карбонил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



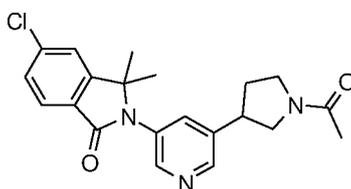
20

Смесь 5-хлор-3,3-диметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (пример 455[C]) (52 мг, 0,146 ммоль), 3-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты (25,3 мг, 0,161 ммоль), HATU (83,3 мг, 0,219 ммоль) и Et<sub>3</sub>N

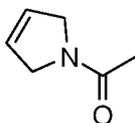
(29,5 мг, 0,292 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь обрабатывали водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и после удаления растворителя остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (33 мг, 45%), в виде белого твердого вещества. МС: 496,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Пример 460

2-[5-(1-Ацетил-пирролидин-3-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

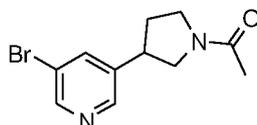


[A] 1-(2,5-Дигидро-пиррол-1-ил)-этанон



К раствору 2,5-дигидро-1*H*-пиррола (1,0 г, 14,5 ммоль) и триэтиламина (2,93 г, 29 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям уксусный ангидрид (2,2 г, 21,7 ммоль). После добавления смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего добавляли воду. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом и высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителей сырой продукт получили в виде белого твердого вещества (2,89 г) и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС: 112,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

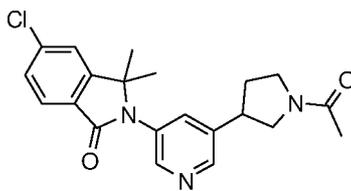
[B] 1-[3-(5-Бром-пиридин-3-ил)-пирролидин-1-ил]-этанон



Смесь 1-(2,5-дигидро-пиррол-1-ил)-этанона (70 мг, 0,63 ммоль), 3-бром-5-йод-пиридина (283 мг, 1 ммоль), триэтиламина (130 мг, 1,26 ммоль), муравьиной кислоты (41 мг, 0,88 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (72,8 мг, 0,063 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивали в течение 24 часов при 90°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия. После удаления растворителей остаток очищали флэш-хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтоватого масла (25 мг, 15%). МС: 269,1 (M+H<sup>+</sup>).

10

[C] 2-[5-(1-Ацетил-пирролидин-3-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

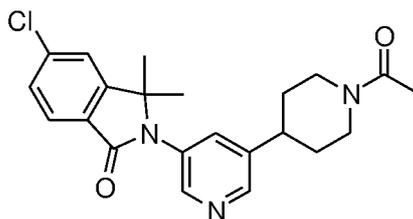
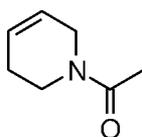


Смесь 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (промежуточное соединение А-12, 160 мг, 0,82 ммоль), 1-[3-(5-бром-пиридин-3-ил)-пирролидин-1-ил]-этанона (160 мг, 0,6 ммоль), CuI (34 мг, 0,8 ммоль), (1S, 2S)-циклогексан-1,2-диамина (41 мг, 0,36 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390 мг, 1,2 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 часов, после чего ее наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (23 мг, 10%), в виде белого твердого вещества. МС: 384,2 (M+H<sup>+</sup>).

25

#### Пример 461

2-(1'-Ацетил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

[A] 1-(3,6-Дигидро-2*H*-пиридин-1-ил)-этанон

5 По аналогии с методом, описанным для получения примера 460 [A], 1,2,3,6-тетрагидропиридин использовали для получения сырого продукта в виде белого твердого вещества (выход 90%). МС: 126,0 (M+H<sup>+</sup>).

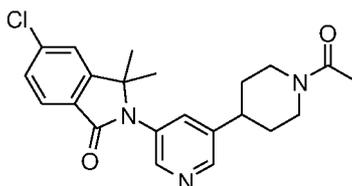
[B] 1-(5-Бром-3',4',5',6'-тетрагидро-2'*H*-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-этанон

10

По аналогии с методом, описанным для получения примера 460[B], 1-(3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-ил)-этанон использовали для получения соединения, указанного в заголовке, в виде желтоватого масла (выход 15%). МС: 283,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

[C] 2-(1'-Ацетил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

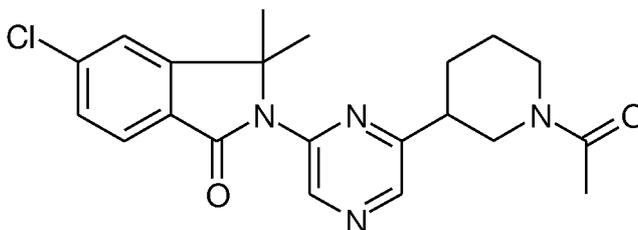


20 По аналогии с методом, описанным для получения примера 460 [C], 1-(5-бром-3',4',5',6'-тетрагидро-2'*H*-[3,4']бипиридинил-1'-ил)-этанон использовали для

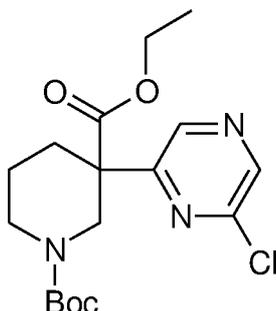
получения соединения, указанного в заголовке (28 мг, 10%), в виде белого твердого вещества. МС: 398,2 (M+H<sup>+</sup>).

Пример 462

- 5 2-[6-(1-Ацетил-пиперидин-3-ил)-пиазин-2-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

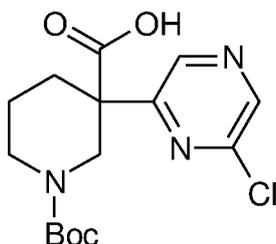


- 10 [A] 3-(6-Хлор-пиазин-2-ил)-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый эфир 3-этиловый эфир



- 15 К раствору пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира 3-этилового эфира (90 г, 350,1 ммоль) в сухом ТГФ (180 мл) при 0°C медленно добавляли бис-(триметилсилил)-амид натрия (1 М в ТГФ, 450 мл, 450 ммоль).
- 20 Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 0,5 ч, после чего ее медленно добавляли к раствору 2,6-дихлорпиазина (60 г, 401,6 ммоль) в сухом ТГФ (180 мл) в атмосфере аргона. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем давали подогреться до комнатной температуры и гасили добавлением насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (360 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, указанного в заголовке. Затем его использовали непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

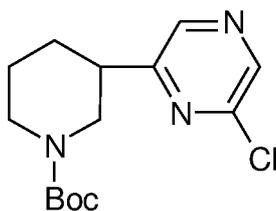
[B] 3-(6-Хлор-пиразин-2-ил)-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый эфир



5 Раствор 3-(6-хлор-пиразин-2-ил)-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира 3-этилового эфира (350,1 ммоль) в ТГФ (360 мл) и 1,5 н. водном NaOH (360 мл) нагревали при 80°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры водный слой отделяли, а затем осторожно подкисляли до pH 5 добавлением 1 н. водного раствора HCl. Полученную в результате смесь  
 10 экстрагировали ДХМ (300 мл × 3), и объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого соединения, указанного в заголовке (46 г), которое использовали непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

15

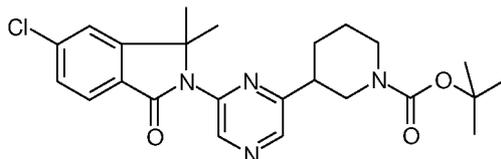
[C] 3-(6-Хлор-пиразин-2-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



20 Раствор 3-(6-хлор-пиразин-2-ил)-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира (46 г) в орто-ксилоле (300 мл) и диметилацетамиде (DMA) (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры его промывали рассолом (200 мл × 2). Затем органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем полученный остаток очищали на колонке

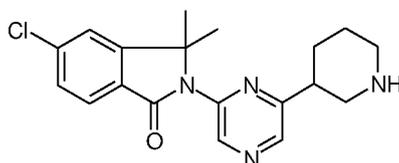
силикагеля, элюируя ЭА:ДХМ:Hex = 1:1:3, с получением соединения, указанного в заголовке (18 г), в виде белого твердого вещества. МС: 298,7 (M+H<sup>+</sup>).

[D] 3-[6-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиазин-2-ил]-  
5 пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



Смесь 3-(6-хлор-пиазин-2-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-  
бутилового эфира (892,5 мг, 3,0 ммоль), 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-  
изоиндол-1-она (промежуточное соединение А-12, 586,5 мг, 3,0 ммоль), CuI  
10 (171,4 мг, 0,9 ммоль), (1S, 2S)-циклогексан-1,2-диамина (205,2 мг, 1,8 ммоль) и  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,956 г, 6,0 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл). Реакционную смесь  
подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 часов, после чего  
наливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x2). Объединенные  
органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
15 фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта,  
который затем очищали флэш-хроматографией с получением соединения,  
указанного в заголовке (450 мг, 33%), в виде белого твердого вещества. МС:  
457,2 (M+H<sup>+</sup>).

20 [E] 5-Хлор-3,3-диметил-2-(6-пиперидин-3-ил-пиазин-2-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-  
1-он

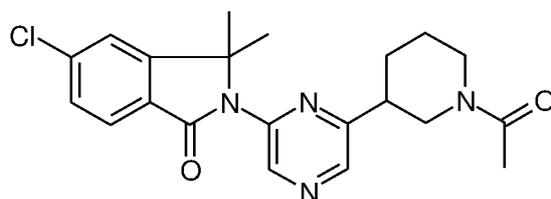


Смесь 3-[6-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-  
пиазин-2-ил]-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (0,45 г,  
25 0,99 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали в  
течение 1 часа при комнатной температуре. После удаления растворителя  
остаток обрабатывали водой и экстрагировали ДХМ. Водный раствор

обрабатывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя сырой продукт получили в виде желтоватого масла (352,9 мг, 100%). МС: 357,2 (M+H<sup>+</sup>).

5

[F] 2-[6-(1-Ацетил-пиперидин-3-ил)-пиазин-2-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

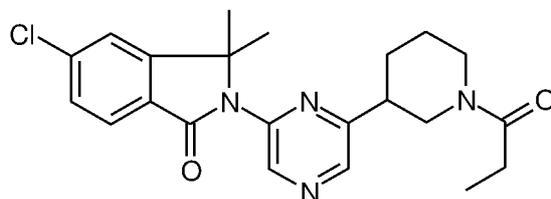


К смеси 5-хлор-3,3-диметил-2-(6-пиперидин-3-ил-пиазин-2-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (80 мг, 0,22 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (44,4 мг, 0,44 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ацетилхлорид (26,4 мг, 0,34 ммоль) при 0°C. После удаления растворителя остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (30,6 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. МС: 399,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

#### Пример 463

5-Хлор-3,3-диметил-2-[6-(1-пропионил-пиперидин-3-ил)-пиазин-2-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он

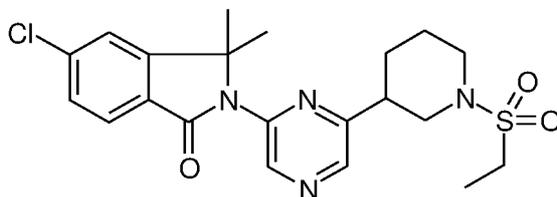


По аналогии с методом, описанным для получения примера 462, пропионилхлорид использовали (стадия F) для получения соединения, указанного в заголовке (36,3 мг, 40%), в виде белого твердого вещества. МС: 413,2 (M+H<sup>+</sup>).

25

#### Пример 464

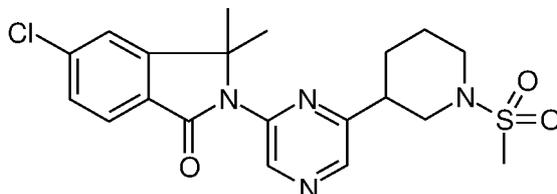
5-Хлор-2-[6-(1-этансульфонил-пиперидин-3-ил)-пиазин-2-ил]-3,3-диметил-2,3-  
дигидро-изоиндол-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения примера 462,  
5 этансульфонилхлорид использовали (стадия F) для получения соединения,  
указанного в заголовке (29,6 мг, 30%), в виде белого твердого вещества. МС:  
449,2 (M+H<sup>+</sup>).

Пример 465

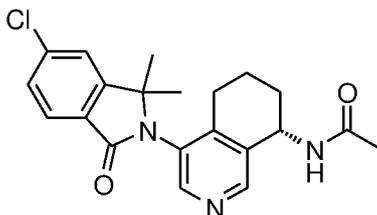
10 5-Хлор-2-[6-(1-метансульфонил-пиперидин-3-ил)-пиазин-2-ил]-3,3-диметил-2,3-  
дигидро-изоиндол-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения примера 462,  
метансульфонилхлорид использовали (стадия F) для получения соединения,  
15 указанного в заголовке (19,1 мг, 20% выход), в виде белого твердого вещества.  
МС: 435,0 (M+H<sup>+</sup>).

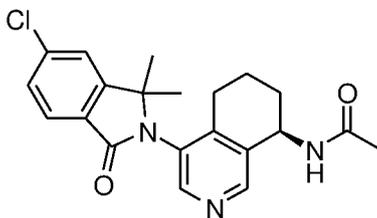
Пример 466

20 N-[(S или R)-4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-  
тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид



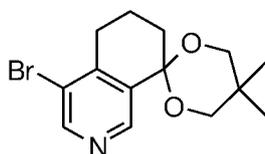
## Пример 467

N-[(R или S)-4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид



5

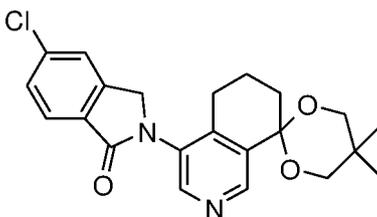
[A] 4'-Бром-5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'H-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин]



Реакционную смесь 4-бром-6,7-дигидро-5*H*-изохинолин-8-она (промежуточное соединение В-11[C], 5,0 г, 22 ммоль), 2,2-диметил-пропан-1,3-диола (2,8 г, 26,5 ммоль) и толуол-4-сульфоновой кислоты (85 мг, 0,44 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали при 135°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который экстрагировали между EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (6,1 г, 88,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 312,2 и 314,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

[B] 5-Хлор-2-(5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'H-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин]-4'-ил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-он

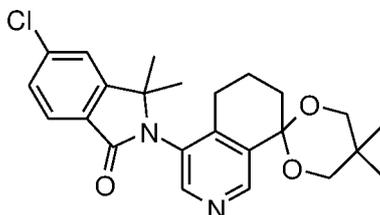


20

Смесь 4'-бром-5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'H-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин] (5,0 г, 16 ммоль), 5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (2,7 г, 16 ммоль), (+)-(1*S*,1*S*)-1,2-диаминоциклогексана (0,576 мл, 4,8 ммоль), йодида

меди(I) (456 мг, 2,4 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10,4 г, 32 ммоль) в диоксане (80 мл) нагревали при  $150^\circ\text{C}$  в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (5,5 г, 86%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 399,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[C] 5-Хлор-2-(5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'H-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин]-4'-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



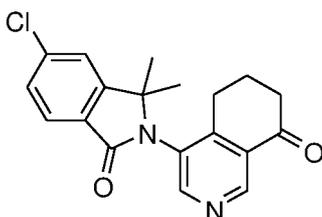
10

К перемешанному раствору 5-хлор-2-(5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'H-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин]-4'-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она (2,38 г, 6 ммоль) в ТГФ добавляли LiHMDS (18 мл 1,0 М в ТГФ, 18 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, после чего добавляли  $\text{CH}_3\text{I}$  (1,5 мл, 24 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  еще в течение 30 мин, после чего ее разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (664 мг, 26%), в виде желтой пены. МС: 427,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

15

20

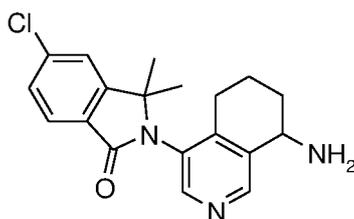
[D] 4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-изохинолин-8-он



25

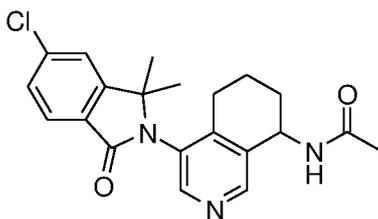
К раствору 5-хлор-2-(5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'H-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин]-4'-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она (0,66 г, 1,55 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,5 мл, 6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После выпаривания растворителя остаток разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% гексан – этилацетат, с получением соединения, указанного в заголовке (421 мг, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: 341,1 (M+H<sup>+</sup>).

[E] 2-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он



Смесь 4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-изохинолин-8-она (408 мг, 1,2 ммоль), NaBH<sub>3</sub>CN (75 мг, 1,2 ммоль) и CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> (1,0 г, 12 ммоль) в изопропанол (10 мл) нагревали до образования флегмы в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением желтоватого масла, которое экстрагировали между водой и EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого соединения, указанного в заголовке (327 мг, 80%), в виде коричневого твердого вещества. MS: 342,1 и 325,1 (M+H<sup>+</sup>).

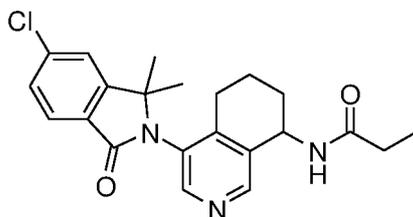
[F] N-[4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид



К перемешанному раствору 2-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она (140 мг, 0,42 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,0 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли ацетилхлорид (0,032 мл, 0,44 ммоль) при 0°C, и  
 5 перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 часа. После выпаривания растворителя остаток экстрагировали между водой с EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле,  
 10 элюируя градиентом от 0 до 50% EtOAc-гептан, с получением рацемической смеси соединения, указанного в заголовке (117 мг, 73%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 384,1 (M+H<sup>+</sup>). Затем эту рацемическую смесь разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением N-[(S или R)-4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида  
 15 (35 мг, пример 466), МС: 384,1 (M+H<sup>+</sup>), и N-[(R или S)-4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида (38 мг, пример 467), МС: 384,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 468

20 N-[4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид



По аналогии с методом, описанным для получения примеров 466 и 467, пропионилхлорид использовали (стадия Е) для получения рацемической смеси

соединения, указанного в заголовке (19,1 мг, 20%), в виде белого твердого вещества. MS: 398,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Пример А

Соединение формулы (I) можно применять способом, который как таковой является известным, в качестве активного ингредиента для получения таблеток, имеющих следующую композицию:

	На таблетку
5	
Активный ингредиент	200 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
Кукурузный крахмал	25 мг
Тальк	25 мг
10	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	20 мг
	425 мг

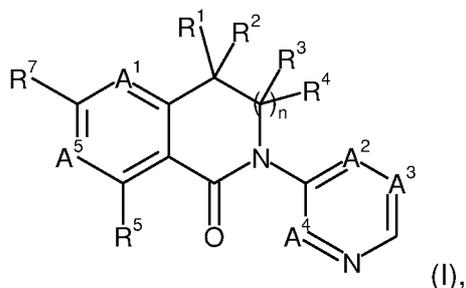
## Пример В

Соединение формулы (I) можно применять способом, который как таковой является известным, в качестве активного ингредиента для получения капсул, имеющих следующую композицию:

	На капсулу
Активный ингредиент	100,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
20	
Лактоза	95,0 мг
Тальк	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
	220,0 мг

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединения формулы (I)



5 где

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, галогеналкила, галогенциклоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, галогенциклоалкилалкила, замещенного гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкилалкила, замещенного арилалкила и замещенного гетероарилалкила, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный арилалкил и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ ;

либо  $R^2$  и  $R^4$  вместе образуют двойную связь, где в случае, когда  $R^2$  и  $R^4$  вместе образуют двойную связь,  $R^5$  представляет собой H;

15 либо  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$ ;

20 либо  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{29}$ ,  $R^{30}$  и  $R^{31}$ ;

25 либо  $R^1$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{44}$ ,  $R^{45}$  и  $R^{46}$ ;

$A^1$  представляет собой  $CR^8$  или N;

$A^2$  представляет собой  $CR^9$  или N;

$A^3$  представляет собой  $CR^{10}$  или N;

$A^4$  представляет собой  $CR^{11}$  или N;

$A^5$  представляет собой  $CR^6$  или N;

5        один из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  выбран из атома галогена, циано, алкокси, гидроксиалкокси, галогеналкила, галогеналкокси и гидрокси, а другие, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, циано, алкокси, гидроксиалкокси, галогеналкокси и гидрокси;

10         $R^9$  представляет собой H, атом галогена, гидрокси, циано, алкил, гидроксиалкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкоксициклоалкилалкил, галогенциклоалкилалкил, циклоалкилалкокси, циклоалкилалкоксиалкил, циклоалкокси, циклоалкоксиалкил, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкоксиалкил, алкилциклоалкокси, алкилциклоалкоксиалкил, алкокси, алкоксиалкил, алкоксициклоалкилалкил, диалкоксиалкил, галогеналкокси, галогеналкоксиалкил, алкоксиалкокси, алкоксиалкоксиалкил, галогеналкоксиалкокси, галогеналкоксиалкоксиалкил, замещенный арилалкил, замещенный арилгидроксиалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил или замещенный гетероарилалкил, где замещенный арилалкил, замещенный арилгидроксиалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  и  $R^{34}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$ ;

25        либо  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил, где замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил и замещенный гетероарил замещены  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  и  $R^{37}$ ;

$R^{11}$  представляет собой H;

30         $R^{15}$ ,  $R^{17}$  и  $R^{19}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила, галогеналкила и галогенциклоалкила;

$R^{16}$ ,  $R^{18}$  и  $R^{20}$  выбраны, каждый независимо, из H, гидрокси, атома галогена и алкила;

либо  $R^{15}$  и  $R^{16}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

либо  $R^{17}$  и  $R^{18}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

5        либо  $R^{19}$  и  $R^{20}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

        либо  $R^{15}$  и  $R^{17}$  вместе образуют  $-(CH_2)_v-$ ;

        либо  $R^{15}$  и  $R^{19}$  вместе образуют  $-(CH_2)_w-$ ;

        либо  $R^{17}$  и  $R^{19}$  вместе образуют  $-(CH_2)_x-$ ;

10         $R^{21}$  представляет собой H, атом галогена, циано,  $-OR^{25}$ ,  $-SR^{25}$ ,  $-S(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{26}SO_2R^{25}$ ,  $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$ ,  $-NR^{26}C(O)R^{25}$ ,  $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$ ,  $-C(O)R^{28}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ , циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил или замещенный арил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил и замещенный арил замещены  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$ ;

$R^{25}$  представляет собой H, алкил, гидроксиалкил, карбоксиалкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкоксициклоалкилалкил, галогенциклоалкилалкил, циклоалкилалкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, галогенциклоалкоксиалкил, алкилциклоалкоксиалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкоксиалкоксиалкил, галогеналкоксиалкоксиалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил или замещенный арилалкил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил и замещенный арилалкил замещены  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  и  $R^{43}$ ;

$R^{26}$  и  $R^{27}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила, галогеналкила или галогенциклоалкила;

        либо  $R^{15}$  и  $R^{26}$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  и  $R^{49}$ ;

либо  $R^{17}$  и  $R^{26}$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  и  $R^{49}$ ;

5 либо  $R^{19}$  и  $R^{26}$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный гетероциклоалкил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероарил замещены  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  и  $R^{49}$ ;

$R^{28}$  представляет собой H, гидроксигруппу, алкил, гидроксипропан-2-ил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкилалкил, алкоксипропан-2-ил, галогенциклоалкилалкил, циклоалкилалкокси, циклоалкилалкоксиалкил, циклоалкокси, циклоалкоксиалкил, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкоксиалкил, алкилциклоалкокси, алкилциклоалкоксиалкил, алкокси, алкоксиалкил, галогеналкокси, галогеналкоксиалкил, алкоксипропан-2-ил, алкоксипропан-2-илалкил, галогеналкоксиалкокси, галогеналкоксиалкоксиалкил замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил или замещенный арилалкил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил и замещенный арилалкил замещены  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$ ;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$  выбраны, каждый независимо, из H, атома галогена, гидроксигруппы, амина, нитро, циано, оксо, алкила, алкилкарбонила, алкилсульфонила, гидроксипропан-2-ила, галогеналкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, алкилциклоалкила, галогенциклоалкила, алкилциклоалкилалкила, алкилкарбониламино, алкилсульфонила, алкилсульфониламино, алкоксипропан-2-илалкила, галогенциклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, циклоалкилалкоксиалкила, циклоалкокси, циклоалкоксиалкила, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкоксиалкила, алкилциклоалкокси, алкилциклоалкоксиалкила, алкокси, алкоксипропан-2-ил, алкоксипропан-2-илалкила, галогеналкокси, галогеналкоксиалкила, алкоксипропан-2-ил, алкоксипропан-2-илалкила,

алкоксиалкоксиалкила, галогеналкоксиалкокси, галогеналкоксиалкоксиалкила, хлорпиридинилкарбонила и гетероциклоалкила;

n равно нулю или 1;

m равно нулю или 1;

5 p, q и r независимо выбраны из нуля и 1;

v и x независимо выбраны из 1, 2, 3 или 4;

w равно нулю, 1, 2 или 3;

при условии, что не более чем два из  $A^2$ ,  $A^3$  и  $A^4$  представляют собой N;

и их фармацевтически приемлемые соли.

10

2. Соединение по п. 1, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, галогеналкила, галогенциклоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, галогенциклоалкилалкила, замещенного гетероциклоалкила, замещенного гетероциклоалкилалкила, замещенного арилалкила и замещенного гетероарилалкила, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный арилалкил и замещенный гетероарилалкил замещены  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ .

15

3. Соединение по любому из п.п. 1 и 2, где  $R^1$  представляет собой H, алкил или арилалкил, замещенный  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ .

20

4. Соединение по любому из п.п. 1-3, где  $R^2$  представляет собой H или алкил.

25

5. Соединение по п. 1, где  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$ .

30

6. Соединение по п. 1, где  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, замещенный  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$ .

7. Соединение по любому из п.п. 1-6, где  $R^3$  представляет собой H или алкил.

5

8. Соединение по любому из п.п. 1-7, где  $R^4$  представляет собой H.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, где  $A^1$  представляет собой  $CR^8$ .

10. Соединение по любому из п.п. 1-9, где  $A^2$  представляет собой  $CR^9$ .

11. Соединение по любому из п.п. 1-10, где  $A^3$  представляет собой  $CR^{10}$ .

10

12. Соединение по любому из п.п. 1-11, где  $A^4$  представляет собой  $CR^{11}$ .

13. Соединение по любому из п.п. 1-12, где  $A^5$  представляет собой  $CR^6$ .

15

14. Соединение по любому из п.п. 1-13, где один из  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  выбран из атома галогена, алкокси и гидроксигруппы, а другие, каждый независимо, выбраны из H и атома галогена.

20

15. Соединение по любому из п.п. 1-14, где  $R^9$  представляет собой H, атом галогена, циано, алкил, гидроксилалкил, галогеналкил, алкоксилалкил, алкоксилциклоалкилалкил, диалкоксилалкил, замещенный арилгидроксилалкил или замещенный гетероциклоалкилалкил, где замещенный арилгидроксилалкил и замещенный гетероциклоалкилалкил замещены  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  и  $R^{34}$ .

25

16. Соединение по любому из п.п. 1-15, где  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный циклоалкил, замещенный арил или замещенный гетероарил, где замещенный циклоалкил, замещенный арил и замещенный гетероарил замещены  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  и  $R^{37}$ .

30

17. Соединение по любому из п.п. 1-16, где  $R^{15}$ ,  $R^{17}$  и  $R^{19}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила, галогеналкила или галогенциклоалкила.

18. Соединение по любому из п.п. 1-17, где  $R^{16}$ ,  $R^{18}$  и  $R^{20}$  выбраны, каждый независимо, из H, гидроксигруппы, атома галогена или алкила.

19. Соединение по любому из п.п. 1-18, где  $R^{21}$  представляет собой H, атом галогена, циано,  $-OR^{25}$ ,  $-SR^{25}$ ,  $-S(O)R^{25}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{26}SO_2R^{25}$ ,  $-NR^{26}C(O)R^{25}$ ,  $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$ ,  $-C(O)R^{28}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ , циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил или замещенный арил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероарил и замещенный арил замещены  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  и  $R^{40}$ .

20. Соединение по любому из п.п. 1-19, где  $R^{25}$  представляет собой H, алкил, гидроксилалкил, карбоксилалкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил или замещенный арилалкил, где замещенный гетероциклоалкил, замещенный гетероциклоалкилалкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный арил и замещенный арилалкил замещены  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  и  $R^{43}$ .

21. Соединение по любому из п.п. 1-20, где  $R^{26}$  и  $R^{27}$  выбраны, каждый независимо, из H, алкила, циклоалкила, галогеналкила или галогенциклоалкила.

22. Соединение по любому из п.п. 1-21, где  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  и  $R^{52}$  выбраны, каждый независимо, из H, атома галогена, гидроксигруппы, амина, нитро, циано, оксо, алкил, алкилкарбонила, алкилсульфонила, гидроксилалкила, галогеналкила, циклоалкила, алкилкарбониламино, алкоксикарбонила, алкоксилалкила, галогеналкокси, хлорпиридинилкарбонила и гетероциклоалкила.

23. Соединение по любому из п.п. 1-22, выбранное из следующих соединений:

6-хлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-никотинонитрила;

- 6-хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 5 6-хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 2-(5-бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-метил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегида;
- 10 6-хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-
- 15 она;
- 6-хлор-2-[5-((R)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-((S)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 20 6-хлор-2-[5-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 2-(5-амино-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 25 6-хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(циклопропил-гидрокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-
- 30 изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-(4-трифторметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

- 6-хлор-2-[5-(2-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(1-метокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 5 этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;
- 6-хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 10
- 6-хлор-8'-гидрокси-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;
- N-(6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1h-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-пропионамида;
- 6-хлор-2-{5-[гидрокси-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 15
- 6-хлор-2-{5-[(3,4-дифтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 20
- 6-хлор-2-{5-[(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(гидрокси-фенил-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(1-гидрокси-1-фенил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 25
- 6-хлор-2-{5-[1-(3,4-дифтор-фенил)-1-гидрокси-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-1-гидрокси-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 30
- 6-хлор-2-(6-метил-пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

- 6-хлор-2-[5-(3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-N,N-диметилникотинамида;
- 5 6-хлор-2-[5-(пирролидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-N-метилникотинамида;
- 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-N-циклопропил-никотинамида;
- 10 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-N-(4-фторфенил)-никотинамида;
- 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-N-фенилникотинамида;
- 6-хлор-2-[5-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 15 6-хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксо-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 20 3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-пиридазин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-пиридин-3-ил-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2Н-изохиолин-1-она;
- 25 6-хлор-2-[4-(1-гидроксиэтил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-(4-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 2-[5-(1-аминоциклопропил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 30 6-хлор-2-[5-(4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

- 6-хлор-2-(5-метилсульфанилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 5 6-хлор-2-(4-диметоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 10 6-хлор-2-{4-[(4-фторфенил)-гидроксиметил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-[4-(1-метоксиэтил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-(1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 15 6-хлор-2-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-циклопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 20 6-хлор-2-(4-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-фтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 25 6-хлор-2-[5-(5-метилпиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохиолинил-1-она;
- 3-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-изоникотинонитрила;
- 30 6-хлор-2-(5-фтор-4-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-фтор-4-(1-метоксиэтил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

- 6-хлор-2-(4-изопропоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[4-(циклопропилметоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 5 6-хлор-2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(3,5-диметил-3Н-имидазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 10 6-хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 15 (S)-1-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты метилового эфира;
- 6-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- она;
- 6-хлор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 20 6-хлор-2-[5-(2-изопропилимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 25 6-хлор-3-метил-2-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- (R)-6-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- (S)-6-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 8-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-метокси-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 30 5,6-дихлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 2-хлор-6-(5-метоксипиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-она;
- 2-метокси-6-(5-метоксипиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-она;
- она;

- 2-метокси-6-пиридин-3-ил-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-она;  
 6-хлор-5-фтор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;  
 5 она;  
 6-хлор-7-фтор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;  
 6-хлор-7-фтор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;  
 6-хлор-4,4-диметил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;  
 6-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;  
 10 6-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;  
 она;  
 6-хлор-4-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;  
 6-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;  
 6-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;  
 15 она;  
 5-хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 5-хлор-2-[5-(2-изопропилимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 20 1-она;  
 5-хлор-2-[5-(2-метилимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 5-хлор-2-[5-(2-оксопирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 25 5-хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 5-хлор-2-[5-(2-оксопиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;  
 этансульфоновой кислоты [5-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;  
 30 5-хлор-2-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

- 5-хлор-2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 6-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5 5-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-3-метил-2-(4-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-[5-(1-гидроксиэтил)-пиридин-3-ил]-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 10 3-бензил-5-хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-3-этил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-3-этил-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-3,3-диметил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 15 5-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-(5-диформетоксипиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 20 5-хлор-2-[5-(1-гидроксиэтил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-метилимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 25 6-хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 5-хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 30 6-хлор-2-[5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 5-хлор-2-[5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

- 2-гидрокси-6-(5-метоксипиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-она;
- 6-хлор-2-(5-имидазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 5 6-хлор-2-[5-(2-изопропилимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(2-метилимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(2-этил-4-метилимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-
- 10 дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(3-гидроксипиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- пропан-2-сульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;
- 15 6-хлор-2-[5-(3-гидроксипирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-
- 20 дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-((R)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- 25 6-хлор-2-[5-(3,5-диметилпиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;
- N-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;
- N-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-
- 30 ацетамида;
- 6-хлор-2-(5-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

- 6-хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 5 6-хлор-2-[5-(2-оксо-оксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 10 6-хлор-2-(5-пиразол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(2-пропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 15 1-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты этилового эфира;
- 6-хлор-2-[5-(2-гидроксиметил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(оксетан-3-иламинометил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 20 6-хлор-2-[5-[4-(2-гидроксиэтил)-пиперазин-1-илметил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 25 6-хлор-2-[5-(4-метилпиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(4,4-дифторпиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(3,3-дифторпирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 30 6-хлор-2-[5-(2-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(2-окса-6-аза-спиро[3.3]гепт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(3,3-дифторпиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 6-хлор-2-[5-(2-оксопиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-[1,2,3]триазол-2-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-хлор-2-(5-[1,2,3]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(2-хлор-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(3-метил-[1,2,4]триазол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-хлор-2-[5-(5-метил-[1,2,4]триазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 6-хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-4-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(2-метилбензоимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-хлор-2-(5-индазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-индазол-2-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-хлор-2-[5-(6-фториндол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(7-фториндол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

- 6-хлор-2-[5-(4-фтор-индол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(4-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 5 6-хлор-2-[5-(2-циклопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(2-трифторметил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 10 6-хлор-2-[5-(3-метилпиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(2-этилимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 2-(5-аминометилпиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-метоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 15 6-хлор-2-(5-изопропоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-метил-этоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-[2-(1-метил-пирролидин-2-ил)-этоксиметил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 20 6-хлор-2-(5-циклопентилоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-циклопропилметоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 25 6-хлор-2-[5-(2-фторфеноксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(1-метилциклопропилметоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(тетрагидро-фуран-2-илметоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 30 6-хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-этоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-циклобутоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(3,5-диметилизоксазол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 6-хлор-2-[5-(4-метансульфонилбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(6-метилпиридин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-хлор-2-[5-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-хлор-2-[5-(2,3-дифторбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(3,5-дифторбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 6-хлор-2-[5-(2,5-дифторбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(2-трифторметилбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(2,6-дихлорбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-хлор-2-[5-(2-хлор-6-фторбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(3,4-дихлорбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-хлор-2-[5-(2,5-дихлорбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-амида;

N-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-бензолсульфонамида;

N-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-метансульфонамида;

5 циклопропансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-амида;

6-хлор-2-[5-(4-фторбензиламино)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

10 6-хлор-2-[5-(2,2,2-трифторэтиламино)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

N-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-пропионамида;

15 6-хлор-2-{5-[(2-метил-2H-пиразол-3-илметил)-амино]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

2-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-иламино]-2-метилпропионовой кислоты;

20 6-хлор-2-{5-[(1-метил-1H-имидазол-4-илметил)-амино]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(1H-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

25 6-хлор-2-[5-(3-фторфенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(3,4-дифторфенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

30 6-хлор-2-[5-(3,5-дифторфенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(3-хлорфенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

- 6-хлор-2-[5-(2,5-дифторфенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(3-трифторметилфенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 5 6-хлор-2-[5-(3-трифторметоксифенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 10 6-хлор-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(4-хлор-3-фторфенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(3,4-дихлорфенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 15 6-хлор-2-[5-(2-трифторметил-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-(5-изоксазол-4-ил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-хлор-2-[5-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 20 6-хлор-2-[5-(2,4-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 5-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрила;
- 25 N-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-изобутирамида;
- циклопропанкарбоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-амида;
- N-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-4-фтор-бензамида;
- 30 1-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-3-циклогексилмочевины;

1-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-3-(3-трифторметилфенил)-мочевины;

6-хлор-2-(5-гидроксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 2-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-ацетамида;

2-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-N-метилацетамида;

[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-уксусной кислоты метилового эфира;

10 2-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илокси]-N,N-диметилацетамида;

6-хлор-2-(5-фениламинометилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-хлор-2-{5-[(4-фторфениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-{5-[(3-фторфениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-{5-[(4-хлорфениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

20 6-хлор-2-{5-[(3-хлорфениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-{5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-хлор-2-[5-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

2-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-ацетамида;

6-хлор-2-[5-(1-метиламиноэтил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

30 6-хлор-2-[5-(1-диметиламиноэтил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(1-метил-1Н-имидазол-2-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(1-[1,2,3]триазол-2-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5 6-хлор-2-[5-(1-имидазол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(1-пиразол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

10 6-хлор-2-[5-[1-(оксазол-2-иламино)-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(1-[1,2,4]триазол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-[1-(2-оксопирролидин-1-ил)-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

15 6-хлор-2-[5-[1-(2-оксооксазолидин-3-ил)-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

N-{1-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-метансульфонамида;

20 6-хлор-2-[5-[1-(3-фторфениламино)-этил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(1-фениламиноэтил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-метансульфинилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

25 6-хлор-2-[4-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

и его фармацевтически приемлемые соли.

24. Соединение по любому из п.п. 1-22, выбранное из следующих соединений:

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

- 5-хлор-2-(5-дифторметоксипиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-3-этил-2-[5-(1-гидроксиэтил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5 5-хлор-2-(4-хлорпиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-(4-хлорпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 6-хлор-5'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;
- 6-хлор-8'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;
- 8'-амино-6-хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;
- 10 этансульфоновой кислоты (6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-амида;
- 6'-хлор-2'-(5-фторпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-она;
- 6'-хлор-2'-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]спиро[циклопропан-1,1'-
- 15 изоиндол]-3'(2'H)-она;
- 2-хлор-6-(5-фтор-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;
- 2-хлор-6-(5-дифторметоксипиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;
- 20 6-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;
- 6-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;
- 6'-хлор-2'-(пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-она;
- 25 5-хлор-3-циклопропил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 2-хлор-7,7-диметил-6-пиридин-3-ил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;
- 2-этокси-6-(5-фторпиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-
- 30 b]пиридин-5-она;
- 2-метокси-7,7-диметил-6-пиридин-3-ил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;
- 5-хлор-3-циклопропил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-хлор-3-циклопропил-2-(5-дифторметоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

6-(5-дифторметоксипиридин-3-ил)-2-этокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

5 5-хлор-2-(5-изопропоксипиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

6'-хлор-2'-(4-хлорпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-она;

10 5-хлор-2-(5-циклопропоксипиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

(S или R)-6-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

(R или S)-6-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

15 (R или S)-5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

(S или R)-5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

20 2-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

25 N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

этансульфоновой кислоты [4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

30 этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-амида;

этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

5 N-((R или S)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-ацетамида;

N-((S или R)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-ацетамида;

10 N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-((S или R)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-метансульфонамида;

15 N-((R или S)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-метансульфонамида;

N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

20 N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

N-((R или S)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-пропионамида;

N-((S или R)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-пропионамида;

25 N-[(S или R)-4-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

N-[(R или S)-4-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

30 N-[(R или S)-4-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

5 этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-амида;

этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-амида;

10 N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

5-хлор-2-((S или R)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

15 5-хлор-2-((R или S)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

20 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-ацетамида;

25 N-[4-(5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

30 N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

5 N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

10 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

15 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

20 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

25 N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

30 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

5 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

10 N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

15 N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

20 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

25 N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

5-хлор-3,3-диметил-2-(5-пиразол-1-илметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

30 2-[5-(3-аминопиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-{5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

2-[5-(3-амино-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

2-хлор-7,7-диметил-6-{5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она;

5 2-метокси-7,7-диметил-6-{5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она;

2-этокси-7,7-диметил-6-{5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она;

10 6'-хлор-2'-{5-[(1Н-пиразол-3-иламино)метил]пиридин-3-ил}спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'Н)-она;

этансульфоной кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

этансульфоной кислоты [5-(6-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

15 этансульфоной кислоты [5-(6-циано-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

этансульфоной кислоты [5-((*S* или *R*)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

20 N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-N-метилметансульфонамида;

N-{[5-(6'-фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил]пиридин-3-ил}метил}этансульфонамида;

25 N-{[5-(6'-фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил]пиридин-3-ил}метил}-N-метилэтансульфонамида;

этансульфоной кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метиламида;

30 N-{[5-(6'-хлор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил]пиридин-3-ил}метил}пропанамида;

N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропанамида;

N-[5-(6-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамида;

N-[5-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропионамида;

5 N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-ацетамида;

N-[[5-(5'-фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'H)-ил)пиридин-3-ил]метил]метансульфонамида;

10 N-[5-(6-циано-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[5-(6-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[[5-(6'-фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'H)-ил)пиридин-3-ил]метил]метансульфонамида;

15 N-[5-((S или R)-5-хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[5-(5-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

20 N-[5-((R или S)-5-хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

N-[5-(5-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

5-хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

25 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксопиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксоимидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

30 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксооксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксопирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(3-метил-2-оксоимидазолидин-1-илметил)-  
пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-  
диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5 5-хлор-2-[5-(3-изопропил-2-оксоимидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-  
3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

6-хлор-2-[5-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-  
2Н-изохинолин-1-она;

10 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-  
дигидроизоиндол-1-она;

6-хлор-2-[5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-  
изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(4-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-  
изохинолин-1-она;

15 6-хлор-2-[5-(4-хлор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-  
2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-  
изохинолин-1-она;

20 6-хлор-2-[5-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-  
изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[4-хлор-5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-  
2Н-изохинолин-1-она;

2-хлор-7,7-диметил-6-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-6,7-  
дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

25 2-метокси-7,7-диметил-6-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-6,7-  
дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

5-хлор-2-[5-(4-хлор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-  
2,3-дигидроизоиндол-1-она;

30 (R или S)-5-хлор-3-этил-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-  
дигидроизоиндол-1-она;

(S или R)-5-хлор-3-этил-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-  
дигидроизоиндол-1-она;

3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

5 1-метил-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

2-хлор-N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-никотинамида;

10 пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

3-метил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-6-метил-никотинамида;

15 3-хлор-N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-изоникотинамида;

N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-никотинамида;

20 N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-2-метилникотинамида;

N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-4-метилникотинамида;

2-[5-(1-ацетилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

25 2-[5-((R)-1-ацетилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

2-[5-((S)-1-ацетилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

30 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-пропионилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(1-метансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

- 5-хлор-2-[5-(1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-[5-((R)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 5 5-хлор-2-[5-((S)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 2-[5-(1-ацетилпиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 2-[5-(1-ацетилазетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 10 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-пропионилазетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-[5-(1-метансульфонилазетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 15 5-хлор-2-[5-(1-этансульфонилазетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-[5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 20 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-[5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 25 5-хлор-2-[5-(4-этансульфонилпиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 5-хлор-2-[5-[4-(3-хлорпиридин-2-карбонил)-пиперазин-1-ил]-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 2-[5-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
- 30 2-(1'-ацетил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

2-[6-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-пиразин-2-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[6-(1-пропионилпиперидин-3-ил)-пиразин-2-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5 5-хлор-2-[6-(1-этансульфонилпиперидин-3-ил)-пиразин-2-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[6-(1-метансульфонилпиперидин-3-ил)-пиразин-2-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

10 N-[(S или R)-4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[(R или S)-4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

N-[4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

15 и его фармацевтически приемлемые соли.

25. Соединение по любому из п.п. 1-23, выбранное из следующих соединений:

6-хлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

20 6-хлор-2-(4-хлорпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-изопропоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-((R)-1-гидроксиэтил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

25 6-хлор-2-(5-циклопропоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

2-метокси-6-(5-метоксипиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-она;

5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

30 5-хлор-2-(5-дифторметоксипиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

6-хлор-2-[5-(2-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-метоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она;  
6-хлор-2-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-  
2H-изохинолин-1-она;

5 6-хлор-2-{5-[(2-метил-2H-пиразол-3-илметил)-амино]-пиридин-3-ил}-3,4-  
дигидро-2H-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-[5-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-  
изохинолин-1-она;

6-хлор-2-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-  
2H-изохинолин-1-она;

10 и его фармацевтически приемлемые соли.

26. Соединение по любому из п.п. 1-22 и 24, выбранное из следующих  
соединений:

15 (R или S)-5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-  
она;

(S или R)-5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-  
она;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-  
5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

20 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-  
ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-пропионамида;

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-  
ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]-ацетамида;

25 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-  
6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-  
ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-  
ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-пропионамида;

30 5-хлор-3,3-диметил-2-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-  
2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

6'-хлор-2'-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)метил]пиридин-3-  
ил}спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-она;

N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;

3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

5 2-[5-((R)-1-ацетилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

2-[5-((S)-1-ацетилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

10 5-хлор-2-[5-(1-метансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-((R)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-((S)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

15 2-[5-(1-ацетилпиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(1-этансульфонилазетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

20 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

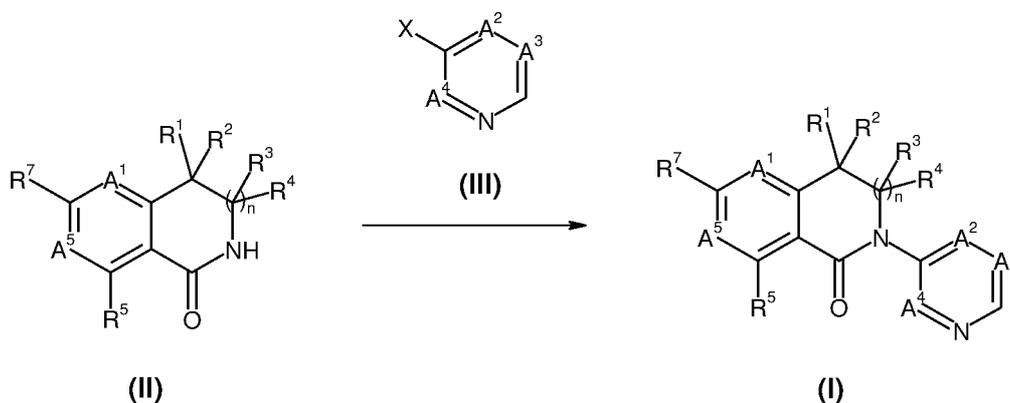
5-хлор-2-[5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(4-этансульфонилпиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

25 2-(1'-ацетил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

и его фармацевтически приемлемые соли.

27. Способ получения соединения по любому из п.п. 1-26, включающий  
30 взаимодействие соединения формулы (II) в присутствии соединения формулы (III):



где  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$  и  $n$  являются такими, как определено в п. 1, и где  $X$  представляет собой атом галогена или трифлат.

5 28. Соединение по любому из п.п. 1-26, применяемое в качестве терапевтически активного вещества.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-26 и терапевтически инертный носитель.

10

30. Применение соединения по любому из п.п. 1-26 для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

15

31. Соединение по любому из п.п. 1-26 для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

20 32. Применение соединения по любому из п.п. 1-26 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

25 33. Способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного

гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, включающий введение эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-26.

34. Соединение по любому из п.п. 1-26, полученное способом по п. 27.

5

35. Изобретение, как описано выше в настоящем описании.

10

15

20

25

30