

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201790785** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.10.31

(22) Дата подачи заявки
2015.10.06

(51) Int. Cl. **C07D 217/06** (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

(31) **14188174.8**

(32) **2014.10.08**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2015/073053**

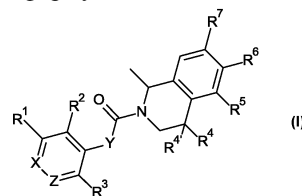
(87) **WO 2016/055479 2016.04.14**

(71) Заявитель:
ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)

(72) Изобретатель:
**Валаде Анне, Жноф Эрик, Аге Али,
Бюрссан Пьерр, Скольц Давид, Матьё
Бенуа, Санд Зара (BE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В заявке описаны производные тетрагидро-
изохинолина формулы I



которые являются позитивными аллостерическими модуляторами D1 и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, предназначенных для лечения заболеваний, в которых играют роль рецепторы D1.

A1

201790785

201790785

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к производным тетрагидроизохинолина и к их применению в терапии. В частности, настоящее изобретение относится к фармакологически активным замещенным производным тетрагидроизохинолина и его аналогам. Точнее, настоящее изобретение относится к замещенным
10 производным 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ила и его аналогам.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются позитивными аллостерическими модуляторами D1 и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, предназначенных для лечения заболеваний, в которых играют роль рецепторы D1.

15 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Относящийся к моноаминам допамин воздействует на GPCR (рецепторы, связанные с G-белком) двух семейств и модулирует двигательную функцию, механизмы, связанные с поощрением, познавательные процессы и другие физиологические функции. В частности, допамин воздействует на нейроны
20 посредством D1-подобных рецепторов, включающих допаминовые рецепторы D1 и D5, которые в основном сопряжены с G-белком G_s , и поэтому стимулируют продуцирование цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), посредством D2-подобных рецепторов, которые включают рецепторы D2, D3 и D4, которые сопряжены с G-белками $G_{i/q}$ и которые подавляют продуцирование цАМФ. Эти
25 рецепторы широко экспрессируются в разных областях головного мозга. В частности, рецепторы D1 участвуют во многих физиологических функциях и поведенческих процессах. Например, рецепторы D1 участвуют в синаптической пластичности, когнитивной функции и направленных на достижение цели двигательных функциях, а также в процессах, связанных с поощрением.
30 Вследствие их роли в нескольких физиологических/неврологических процессах рецепторы D1 участвуют в различных нарушениях, включая связанные с познавательной способностью и негативные симптомы шизофрении, нарушения познавательной способности, связанные с классическим лечением

нейролептическим средством, импульсивность, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезнь Паркинсона и связанные с ней нарушения движения, болезнь Гентингтона, слабоумие, связанное с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера, возрастное ухудшение познавательной способности, слабое
5 нарушение познавательной способности (СНП), привыкание к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушения сна и апатию.

Показано, что затруднительно разработать биологически доступные при пероральном введении малые молекулы, действие которых направлено на рецепторы D1. Разработанные к настоящему времени агонисты D1

10 характеризуются наличием пирокатехинового фрагмента и поэтому их применение в клинической практике ограничено инвазивным лечением. Также затруднительным оказалось обеспечение достаточной селективности вследствие высокой степени гомологии центров связывания лиганда у подтипов допаминовых рецепторов (например, допаминовых рецепторов D1 и D5). Кроме
15 того, использование агонистов D1 ограничено в связи с возможными побочными эффектами, включая дискинезию и гипотензию. Кроме того, в моделях на животных показана связь использования агонистов рецептора D1 с развитием нечувствительности.

Поэтому для улучшения селективности и уменьшения некоторых побочных
20 эффектов необходимо разработать новые средства, которые не содержат пирокатехиновый фрагмент и которые могут моделировать рецепторы D1 в новом центре связывания.

Проявлялся больший интерес к идентификации аллостерических модуляторов GPCR, как средств, обеспечивающих понимание механизма
25 действия рецептора, и как возможных терапевтических средств. GPCR представляют собой большое семейство рецепторов клеточной поверхности и большое количество имеющихся в продаже лекарственных средств непосредственно активируют или блокируют пути передачи сигналов, опосредуемые этими рецепторами. Однако показано, что для некоторых GPCR
30 (например, пептидных рецепторов) затруднительно разработать малые молекулы или обеспечить селективность вследствие высокой степени гомологии центров связывания лиганда у подтипов рецептора (например, допаминовых рецепторов D1 и D5 или D2 и D3). Соответственно, направление многих исследований в области лекарственных средств изменилось в сторону идентификации малых

молекул, действие которых направлено на центры, отличающиеся от центров воздействия природного ортостерического агониста. Лиганды, которые связываются с этими центрами, индуцируют изменение конформации GPCR и тем самым аллостерически модулируют функцию рецептора. Аллостерические лиганды обладают самыми различными функциями, включая способность усиливать (позитивный аллостерический модулятор, ПАМ) или ослаблять (негативный аллостерический модулятор, НАМ) воздействие эндогенного лиганда, путем воздействия на его сродство и/или эффективность. Кроме селективности к подтипу аллостерические модуляторы могут обладать другими возможными преимуществами с точки зрения разработки лекарственных средств, такими как отсутствие прямого воздействия или собственной эффективности; только усиление воздействия нативного медиатора в том месте и в тот момент времени, в котором он высвобождается; ослабление склонности к индуцированию десенсибилизации, возникающей в связи с постоянным воздействием агониста, а также ослабление склонности вызывать связанные с мишенями побочные эффекты.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, усиливают воздействие агонистов D1 или эндогенного лиганда на рецепторы D1 по аллостерическому механизму и поэтому они являются позитивными аллостерическими модуляторами D1 (ПАМ D1).

Поэтому соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являющиеся ПАМ D1, полезны для лечения и/или предупреждения заболеваний и нарушений, в которых играют роль рецепторы D1. Такие заболевания включают связанные с познавательной способностью и негативные симптомы шизофрении, нарушения познавательной способности, связанные с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивность, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезнь Паркинсона и связанные с ней нарушения движения, болезнь Гентингтона, слабоумие, связанное с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера, возрастное ухудшение познавательной способности, слабое нарушение познавательной способности (СНП), привыкание к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушения сна и апатию.

Настоящее изобретение относится к конкретным производным тетрагидроизохинолина и его аналогам, которые полезны для лечения и/или предупреждения заболеваний, в которых играют роль рецепторы D1.

Химические названия и/или структуры приведенных ниже производных тетрагидроизохинолина внесены в интернете в реестр STN Chemical Abstracts Service под следующими регистрационными номерами (регистрационный №) без описания каких-либо методик получения и/или применения таких соединений: регистрационный № 1340700-29-9: (2-(2-фторфенил)-1-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил]-1-этанон;
10 регистрационный № 336825-30-0: (3,4-дигидро-1-метил-N-(2-метилфенил)-2(1H)-изохинолинкарбоксамид);
регистрационный № 336825-18-4: (N-(2,6-диметилфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид);
регистрационный № 336825-17-3: (N-(2,4-дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-метил-15 2(1H)-изохинолинкарбоксамид)
регистрационный № 336825-16-2: (N-(2,3-дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид);
регистрационный № 336825-12-8: (N-(2-бромфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид); и
20 регистрационный № 336825-07-1: (N-(2-фторфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид).

В заявке на международный патент WO 2013/051869 A1 раскрыты некоторые производные 3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ила, которые являются антагонистами NK2.

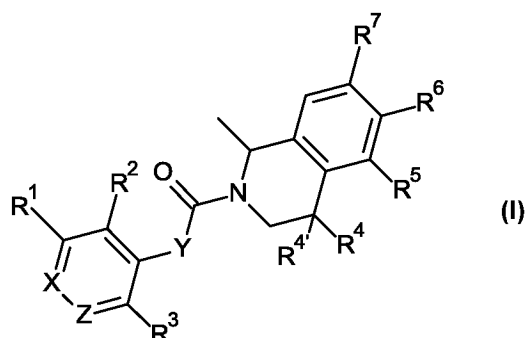
25 В заявке на международный патент WO2008/109336 A1 раскрыты некоторые соединения тетрагидроизохинолина, которые являются модуляторами гистаминовых рецепторов H3.

В заявке на международный патент WO 2014/193781 A1, опубликованной 4 декабря 2014 г., раскрыты некоторые производные 3,4-дигидроизохинолин-30 2(1H)-ила, применимые для лечения нарушения познавательной способности, связанной с болезнью Паркинсона или шизофренией.

Однако ни в одной из этих заявок на патенты не раскрыты и не предложены именно такие производные тетрагидроизохинолина, как предлагаемые в настоящем изобретении.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

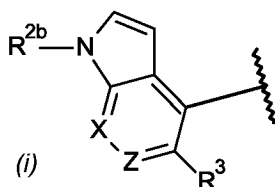


5 в которой

R^1 обозначает водород, галоген, цианогруппу или гидроксигруппу; или C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил или (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

10 R^2 обозначает водород, цианогруппу или галоген; или C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)амино(C_1 - C_6 -алкил), C_1 - C_6 -алкиламидную группу, (C_1 - C_6 -алкилацил)аминогруппу, (C_1 - C_6 -алкилацил)амино(C_1 - C_6 -алкил) или гетероарил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; или

15 R^1 и R^2 связаны друг с другом и вместе с соседней ароматической группой образуют гетероцикл формулы (i):



20 в которой

R^{2b} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкилсульфонил;

R^3 обозначает галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу или цианогруппу;

R^4 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил оксигруппу или C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил оксигруппу;

$R^{4'}$ обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил; или R^4 и $R^{4'}$ вместе образуют оксигруппу;

R^5 обозначает водород, цианогруппу или гидроксигруппу; или C_1 - C_6 -алкил; C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу; C_1 - C_6 -алкилсульфониламино(C_1 - C_6 -алкил), гетероцикл, C_1 - C_6 -алкилациламино(C_1 - C_6 -алкил); C_1 - C_6 -алкилуреидо(C_1 - C_6 -алкил); C_1 - C_6 -алкилкарбамат(C_1 - C_6 -алкил); амидную группу; C_1 - C_6 -алкоксикарбонил окси(C_1 - C_6 -алкил); аминогруппу; N-циано-S-(C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, N,S-(ди- C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, аминосульфенил; C_1 - C_6 -алкилсульфенил; аминосульфенил; (ди- C_1 - C_6 -алкил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу; амино(C_1 - C_6 -алкил); или амидо(C_1 - C_6 -алкил); любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

R^6 обозначает водород;

R^7 обозначает водород или (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу;

X обозначает CR^9 или N; где R^9 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, замещенный гидроксигруппой, или C_1 - C_6 -алкилсульфенил;

Z обозначает CH или N; и

Y обозначает CH_2 или NH.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения в терапии.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения заболеваний и/или нарушений, в которых играют роль рецепторы D1.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения связанных

с познавательной способностью и негативных симптомов шизофрении, нарушений познавательной способности, связанных с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения, болезни Гентингтона, слабоумия, связанного с тельцами Леви, болезни Альцгеймера, возрастного ухудшения познавательной способности, слабого нарушения познавательной способности (СНП), привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушений сна и апатии.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, примененного для лечения и/или предупреждения заболеваний и/или нарушений, в которых играют роль рецепторы D1.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, примененного для лечения и/или предупреждения связанных с познавательной способностью и негативных симптомов шизофрении, нарушений познавательной способности, связанных с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения, болезни Гентингтона, слабоумия, связанного с тельцами Леви, болезни Альцгеймера, возрастного ухудшения познавательной способности, слабого нарушения познавательной способности (СНП), привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушений сна и апатии.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, примененного для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение позитивного аллостерического модулятора D1, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения связанных с познавательной способностью и негативных симптомов шизофрении, нарушений познавательной способности, связанных с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения, болезни Гентингтона, слабоумия, связанного с тельцами Леви, болезни Альцгеймера, возрастного ухудшения познавательной способности, слабого нарушения познавательной способности (СНП), привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушений сна и апатии, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Если для любой группы, содержащейся в соединениях формулы (I), приведенной выше, указано, что она является необязательно замещенной, то эта группа может являться незамещенной или содержать один или большее количество заместителей. Обычно такие группы являются незамещенными или содержат 1, 2 или 3 заместителя. Примеры заместителей включают "C₁-C₆-алкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "аминогруппу", "ацил", "ацилоксигруппу", "ациламиногруппу", "амидную группу", "алкоксикарбонил", "уреидную группу", "карбамат", "арил", "гетероцикл", "гетероарил", "гетероциклоалкил", "сульфанил", "сульфинил", "сульфонил", "алкоксигруппа", "сульфанил", "галоген", "тригалогенметил", "цианогруппу", "гидроксигруппу" и т. п.

Заместители, подходящие для каждой конкретной группы соединений формулы (I), дополнительно описаны ниже в настоящем описании.

В объем настоящего изобретения входят соли соединений формулы (I), приведенной выше. Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны являться фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений, применимых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Стандартные принципы, лежащие в основе выбора и получения фармацевтически приемлемых солей описаны, например, в публикации *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Выбранные примеры солей, предлагаемых в настоящем изобретении, включают трифторацетаты и гидрохлориды.

В объем настоящего изобретения входят сольваты соединений формулы (I), приведенной выше. Такие сольваты можно получить с обычными органическими растворителями или с водой.

В объем настоящего изобретения также входят совместные кристаллы. Технический термин "совместный кристалл" используют для описания случая, когда нейтральные молекулярные компоненты содержатся в кристаллическом соединении при определенном стехиометрическом соотношении. Получение фармацевтических совместных кристаллов позволяет модифицировать кристаллическую форму активного фармацевтического ингредиента, что, в свою очередь, может изменить его физико-химические характеристики без ухудшения его необходимой биологической активности (см. публикацию *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012)).

Термин "водород" при использовании в настоящем изобретении включает все изотопы атома водорода. Поэтому каждый отдельный атом водорода, содержащийся в формуле (I) или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^1H , ^2H (дейтерий) или ^3H (тритий), предпочтительно в виде атома ^1H .

Термин "гидроксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы -OH.

"Галоген" означает атомы фтора, хлора, брома и йода.

"Цианогруппа" означает -CN.

"Нитрогруппа" означает -NO_2 .

" $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил" или " $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил" означает алкильную группу, которая представляет собой насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, содержащие линейные (неразветвленные) или разветвленные фрагменты или их комбинации, и содержащие от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Примерами $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкильных групп являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил. " $\text{C}_1\text{-C}_4$ -" или " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкильные" группы могут содержать один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, цианогруппу, амидную группу, алкоксигруппу, сульфониламиногруппу. В контексте настоящего изобретения предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, 2,2,2-трифторэтил, пропил. Дополнительные алкильные группы включают диформетил, триформетил, изопропил и 2,2-дифторэтил.

Термин " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилгидроксигруппа" или "(гидрокси) $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил" при использовании в настоящем изобретении означает алкил, определенный выше, замещенный одной или большим количеством "гидроксигрупп". В контексте настоящего изобретения примером $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилгидроксигруппы является гидроксиметил.

" $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Алкоксигруппа" означает группу формулы -O-R , в которой R обозначает замещенный или незамещенный " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил". В контексте настоящего изобретения примерами алкоксигрупп являются метоксигруппа, 2-(метиламино)-2-оксоэтоксигруппа или 2-(диметиламино)-2-оксоэтоксигруппа.

" $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Циклоалкил" означает насыщенную карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода содержащую одно кольцо (например, циклогексил) или множество конденсированных колец (например, норборнил). Циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п.

"Арил" означает ненасыщенную ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, содержащую одно кольцо (например, фенил) или множество конденсированных колец (например, нафтил).

"Арильные" группы могут являться незамещенными или могут содержать от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил,

C₁-C₄-алкоксигруппу, галоген, цианогруппу, амидную группу, гидроксигруппу или гетероцикл. Арил включает фенил и т. п.

"Гетероцикл" означает насыщенную или ненасыщенную кольцевую систему, в дополнение к атомов углерода, содержащую по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород и/или серу. "Гетероцикл" включает и "гетероарил", и "гетероциклоалкил". Ненасыщенные гетероциклы включают дигидроимидазолил, в частности, 1-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил.

"Гетероарил" означает моноциклическую гетероароматическую или бициклическую, или трициклическую содержащую конденсированные кольца гетероароматическую группу. Конкретные примеры гетероароматических групп включают необязательно замещенный пиридил, оксазолил, пиразолил или триазолил. В контексте настоящего изобретения примеры гетероарильных групп включают 1-метил-1H-пиразол-3-ил, 1-метил-1H-пиразол-5-ил, 1H-1,2,4-триазол-3-ил, пиридин-3-ил, 6-аминопиридин-3-ил, 2-аминопиридин-4-ил, 2-аминопиридин-3-ил, 1H-пиразол-4-ил, 3-циано-1H-пиразол-4-ил, 3-трифторметил-1H-пиразол-4-ил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил и 2H-1,2,3-триазол-4-ил.

"Гетероциклоалкил" означает C₃-C₈-циклоалкильную группу, соответствующую приведенному выше определению, в которой от 1 до 3 атомов углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей O, S, NR, R определен, как водород, ацил или C₁-C₆-алкил. Предпочтительные гетероциклоалкилы включают пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидропиранил и т.п. В контексте настоящего изобретения примерами гетероциклоалкильных групп являются пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, азетидин-1-ил и тетрагидро-2H-пиран-4-ил.

"Аминогруппа" означает группу -NRR', в которой все R, R' независимо обозначают водород, "C₁-C₆-алкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "гетероцикл", "арил", и в которой R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовать 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо. "C₁-C₆-Алкиламиногруппа" означает группу -NRR', в которой R обозначает H или C₁-C₆-алкил и R' обозначает C₁-C₆-алкил. В контексте настоящего изобретения

примерами аминогрупп являются аминогруппа, метиламиногруппа и диметиламиногруппа.

"Амидная группа" означает группу $-C(=O)NRR'$, в которой все R, R' независимо обозначают водород, "C₁-C₆-алкил", "C₃-C₈-циклоалкил",

- 5 "гетероцикл", "арил", и в которой R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовать 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо. "C₁-C₆-Алкиламинидная группа" означает группу $-C(=O)NRR'$, в которой R обозначает H или "C₁-C₆-алкил" и R' обозначает "C₁-C₆-алкил". "Гетероциклоалкиламинидная группа" означает группу $-C(=O)NRR'$, в которой один из R или R' обозначает "гетероцикл". "C₃-C₈-Гетероциклоалкиламинидная группа" означает группу $-C(=O)NRR'$, в которой R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовать 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо. В контексте настоящего изобретения примеры амидных групп включают карбамоил, метилкарбамоил (также называющийся метиламинокарбонилем), диметилкарбамоил (также называющийся диметиламинокарбонилем), этилкарбамоил (также называющийся этиламинокарбонилем) и изопропилкарбамоил (также называющийся изопропиламинокарбонилем).
- 10
- 15

- "Ацил" означает группу $-C(=O)R$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "гетероцикл" или "арил". "C₁-C₆-Алкилацил" означает группу $-C(=O)R$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил". В контексте настоящего изобретения примером ацильной группы является ацетил.
- 20

- "Ациламиногруппа" означает группу $-NHC(=O)R$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "гетероцикл" или "арил". "(C₁-C₆-Алкилацил)аминогруппа" означает группу $-NHC(=O)R$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил". В контексте настоящего изобретения примером ациламиногруппы является ацетамидная группа.
- 25

- Термин "алкоксикарбонил" означает группу $-C(O)OR$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "гетероцикл" или "арил". "C₁-C₆-Алкоксикарбонил" означает группу $-C(O)OR$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил". В контексте настоящего изобретения примером алкоксикарбонила является метоксикарбонил.
- 30

"Алкоксикарбонилоксигруппа" означает группу $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "гетероцикл" или "арил". "C₁-C₆-Алкоксикарбонилоксигруппа" означает группу $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил". Примером алкоксикарбонилоксигруппы является метоксикарбонилоксигруппа.

"Аминокарбонилоксигруппа" означает группу $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$, в которой R и R' являются такими, как определено выше для аминогрупп. "C₁-C₆-Аминокарбонилоксигруппа" означает группу $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}$, в которой R обозначает H или "C₁-C₆-алкил" и R' обозначает "C₁-C₆-алкил".

"Сульфонил" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы $-\text{SO}_2\text{-R}$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "гетероцикл" или "арил". "C₁-C₆-Алкилсульфонил" означает сульфонильную группу, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил". В контексте настоящего изобретения примерами сульфонильных групп являются метилсульфонил и (тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)сульфонил.

"Сульфинил" означает группу формулы $-\text{S}(\text{O})\text{-R}$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "гетероцикл" или "арил". "C₁-C₆-Алкилсульфинил" означает сульфинильную группу, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил".

"Сульфанил" означает группу формулы $-\text{S-R}$, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "гетероцикл" или "арил". "C₁-C₆-Алкилсульфанил" означает сульфанильную группу, в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил".

"Сульфониламиногруппа" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы $-\text{NRSO}_2\text{-R}'$, в которой R и R' являются такими, как определено выше для аминогруппы. "(C₁-C₆-Алкилсульфонил)аминогруппа" означает группу формулы $-\text{NHSO}_2\text{-R}'$, в которой R' обозначает "C₁-C₆-алкил". В контексте настоящего изобретения примером сульфониламиногруппы является (метилсульфонил)аминогруппа.

"Аминосульфонил" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы $-\text{SO}_2\text{-NRR}'$, в которой R и R' являются такими, как определено

выше для аминогруппы. "C₁-C₆-Алкиламиносульфонил" означает аминосульфонильную группу, в которой R обозначает H или "C₁-C₆-алкил" и R' обозначает "C₁-C₆-алкил". "Гетероциклиламиносульфонил" означает группу -SO₂-NRR', в которой один из R или R' обозначает "гетероцикл". "C₃-C₈-

5 Гетероциклоалкиламиносульфонил" означает группу -SO₂-NRR', в которой R и R', вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовать 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо. В контексте настоящего изобретения примерами аминосульфонильных групп являются сульфоамил, метилсульфоамил (также называющийся метиламиносульфонилом),
10 этилсульфоамил (также называющийся этиламиносульфонилом), (2,2,2-трифторэтил)сульфоамил, пропан-2-илсульфоамил, пирролидин-1-илсульфонил, пиперидин-1-илсульфонил, азетидин-1-илсульфонил, (1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфоамил, (1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфоамил, 1H-1,2,4-триазол-3-илсульфоамил.

15 "Аминосульфинил" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы -SO-NRR', в которой R и R' являются такими, как определено выше для аминогруппы. "C₁-C₆-Алкиламиносульфинил" означает аминосульфонильную группу, в которой R обозначает водород или "C₁-C₆-алкил" и R' обозначает "C₁-C₆-алкил".

20 "Оксогруппа" при использовании в настоящем изобретении означает =O.

"Уреидная группа" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы -NHC(O)NRR', в которой R и R' являются такими, как определено выше для аминогруппы. Примером уреидной группы является (метоксикарбонил)аминогруппа. "C₁-C₆-Алкилуреидная группа" означает группу
25 формулы -NHC(O)NRR', в которой R обозначает водород или "C₁-C₆-алкил" и R' обозначает "C₁-C₆-алкил".

"Карбамат" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы -NRC(O)OR', в которой R и R' являются такими, как определено выше для аминогруппы. "C₁-C₆-Алкилкарбамат" означает группу формулы -
30 NRC(O)OR', в которой R обозначает водород или "C₁-C₆-алкил" и R' обозначает "C₁-C₆-алкил".

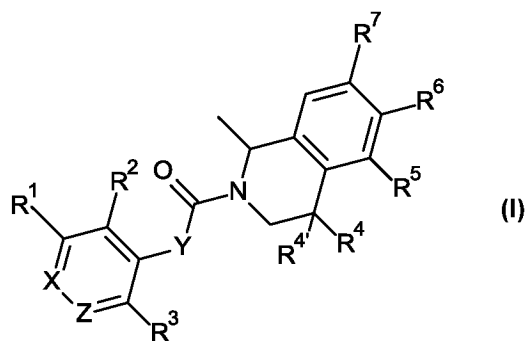
"C₁-C₆-Алкилкарбамат" при использовании в настоящем изобретении означает "C₁-C₆-алкил", замещенный карбаматом, определенным выше.

"N-Циано-S-(C₁-C₆-алкил)сульфонимидоил" означает группу формулы -SR(O)(N-CN), в которой R обозначает "C₁-C₆-алкил".

5 "N,S-(ди-C₁-C₆-Алкил)сульфонимидоил" означает группу формулы -SR(O)(N-R'), в которой R и R' обозначают "C₁-C₆-алкил".

"(ди-C₁-C₆-Алкил)(оксидо)-λ⁶-сульфанилиденаминогруппа" означает группу формулы -N=S(O)RR', в которой R и R' обозначают "C₁-C₆-алкил" или R и R' вместе с атомом S образуют "C₃-C₈-гетероциклоалкил".

10 Одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его фармацевтически активная соль,



в которой

R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, R⁷, X, Z и Y являются такими, как определено выше,

15 за исключением следующих соединений:

2-(2-фторфенил)-1-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил]-1-этанон;

3,4-дигидро-1-метил-N-(2-метилфенил)-2(1H)-изохинолинкарбоксамид;

N-(2,6-диметилфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид;

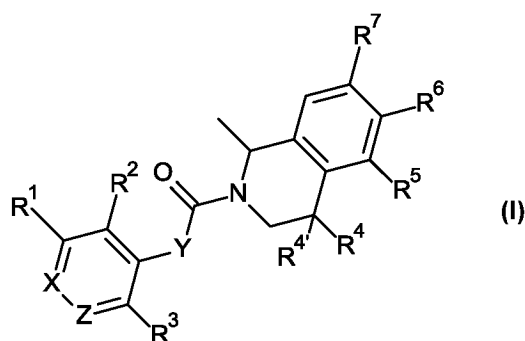
N-(2,4-дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид;

20 N-(2,3-дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид;

N-(2-бромфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид; и

N-(2-фторфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид.

Другим объектом настоящего изобретения являются производные тетрагидроизохинолина формулы I,

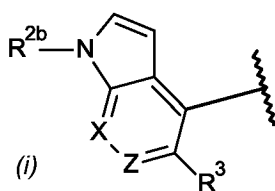


в которой

R^1 обозначает водород, галоген, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкилгидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил или $(C_1$ - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу;

R^2 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством галогенов, C_1 - C_6 -алкилгидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, цианогруппу, C_1 - C_6 -алкиламидную группу, пиразолил или группу формулы $-CH_2R^{2a}$, $-NHR^{2a}$ или $-CH_2NHR^{2a}$, в которой R^{2a} выбран из группы, включающей C_1 - C_6 -алкилацил или C_1 - C_6 -алкилсульфонил;

Альтернативно R^1 и R^2 связаны друг с другом и вместе с соседней ароматической группой образуют бицикл формулы (i):



в которой

R^{2b} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкилсульфонил;

R^3 обозначает галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкоксигруппу;

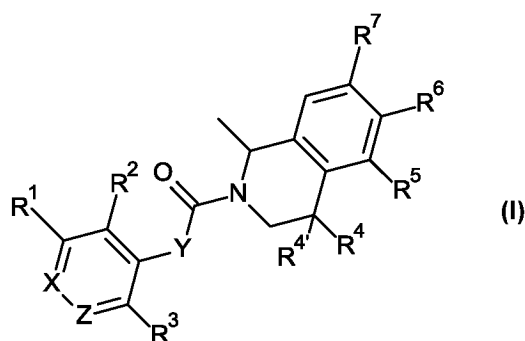
R^4 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил оксигруппу или C_1 - C_6 -аминокарбонил оксигруппу;

$R^{4'}$ обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил; или R^4 и $R^{4'}$ вместе образуют оксогруппу;

- R^5 обозначает водород, цианогруппу, гидроксигруппу, аминогруппу, карбамоил, сульфоамид, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкоксигруппой или гетероциклом, N-циано-S-(C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, N,S-(ди- C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, (ди- C_1 - C_6 -алкил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу, (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу; или R^5 обозначает C_1 - C_6 -алкил, содержащий в качестве одного или нескольких заместителей гидроксигруппу, галоген, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу, (C_1 - C_6 -алкилацил)аминогруппу, C_1 - C_6 -алкилуреидную группу, C_1 - C_6 -алкилкарбамат, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилсигруппу; или R^5 обозначает гетероцикл, необязательно моно- или полизамещенный C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкилсульфонил; или R^5 обозначает амидную группу, выбранную из группы, включающей C_1 - C_6 -алкиламидную группу, необязательно моно- или полизамещенную галогеном, замещенную или незамещенную гетероциклиламидную группу, C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламидную группу, необязательно моно- или полизамещенную C_1 - C_6 -алкилом, галогенами или гидроксигруппой; или R^5 обозначает аминосульфонильную группу, выбранную из группы, включающей C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов или цианогрупп, гетероциклиламиносульфонил или C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламиносульфонил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов; R^6 обозначает водород
- R^7 обозначает водород или (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу;
- 25 X обозначает CR^9 или N, где R^9 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкилгидроксигруппу.
- Z обозначает CH; и
- Y обозначает CH_2 или NH.

Другим объектом настоящего изобретения являются производные

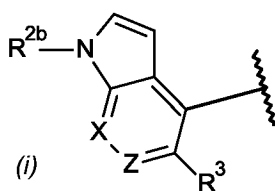
30 тетрагидроизохинолина формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли,



в которой

R^1 обозначает водород, галоген, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкилгидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил или (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу;

R^2 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством галогенов, C_1 - C_6 -алкилгидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, цианогруппу, C_1 - C_6 -алкиламидную группу, пиразолил или группу формулы $-CH_2R^{2a}$, $-NHR^{2a}$ или $-CH_2NHR^{2a}$, в которой R^{2a} выбран из группы, включающей C_1 - C_6 -алкилацил или C_1 - C_6 -алкилсульфонил; или R^1 и R^2 связаны друг с другом и вместе с соседней ароматической группой образуют бицикл формулы (i):



в которой

R^{2b} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкилсульфонил; и

R^3 обозначает галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкоксигруппу;

R^4 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил оксигруппу или C_1 - C_6 -аминокарбонил оксигруппу;

$R^{4'}$ обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил; или R^4 и $R^{4'}$ вместе образуют оксогруппу;

- R^5 обозначает водород, цианогруппу, гидроксигруппу, аминогруппу, карбамоил, сульфоамид, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкоксигруппой или гетероциклом, N-циано-S-(C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, N,S-(ди- C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, (ди- C_1 - C_6 -алкил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу, (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу; или R^5 обозначает C_1 - C_6 -алкил, содержащий в качестве одного или нескольких заместителей гидроксигруппу, галоген, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу, (C_1 - C_6 -алкилацил)аминогруппу, C_1 - C_6 -алкилуреидную группу, C_1 - C_6 -алкилкарбамат, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилсигруппу; или R^5 обозначает гетероцикл, необязательно моно- или полизамещенный C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкилсульфонил; или R^5 обозначает амидную группу, выбранную из группы, включающей C_1 - C_6 -алкиламидную группу, необязательно моно- или полизамещенную галогеном, замещенную или незамещенную гетероциклиламидную группу, C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламидную группу, необязательно моно- или полизамещенную C_1 - C_6 -алкилом, галогенами или гидроксигруппой; или R^5 обозначает аминосульфонильную группу, выбранную из группы, включающей C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов или цианогрупп, гетероциклиламиносульфонил или C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламиносульфонил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов;
- R^6 обозначает водород
- R^7 обозначает водород или (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу;
- 25 X обозначает CR^9 или N, где R^9 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкилгидроксигруппу.
- Z обозначает CH; и
- Y обозначает CH_2 или NH;
- за исключением следующих соединений:
- 30 2-(2-фторфенил)-1-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил]-1-этанон;

3,4-дигидро-1-метил-N-(2-метилфенил)-2(1H)-изохинолинкарбоксамид;
N-(2,6-диметилфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид;
N-(2,4-дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид;
N-(2,3-дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид;
5 N-(2-бромфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид; и
N-(2-фторфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамид.

В первом варианте осуществления R^1 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^1 обозначает галоген. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает бром. В третьем варианте осуществления R^1 обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R^1 обозначает гидроксигруппу. В пятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкил, замещенный гидроксигруппой. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает гидроксиметил. В шестом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкоксигруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу. В одном воплощении указанного варианта осуществления R^1 обозначает метоксигруппу. В седьмом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилсульфанил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфанил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает метилсульфанил. В восьмом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилсульфинил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфинил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает метилсульфинил. В девятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилсульфонил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил. В предпочтительном воплощении этого

варианта осуществления R^1 обозначает метилсульфонил. В десятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенную (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу. В

5 предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает (метилсульфонил)аминогруппу.

Примеры необязательных заместителей для R^1 включают галоген или гидроксигруппу. Предпочтительные примеры необязательных заместителей для R^1 включают гидроксигруппу.

10 Одним вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой R^1 обозначает водород, галоген, цианогруппу или гидроксигруппу; C_1 - C_6 -алкил, замещенный гидроксигруппой, C_1 - C_6 -алкоксигруппой, C_1 - C_6 -алкилсульфанилом, C_1 - C_6 -алкилсульфинилом, C_1 - C_6 -алкилсульфонилом или (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппой.

15 В предпочтительном варианте осуществления R^1 обозначает водород, галоген, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкил, замещенный гидроксигруппой, C_1 - C_6 -алкоксигруппой, C_1 - C_6 -алкилсульфанилом, C_1 - C_6 -алкилсульфинилом, C_1 - C_6 -алкилсульфонилом или (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппой.

20 Предпочтительно, если R^1 обозначает водород, бром, цианогруппу, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил или (метилсульфонил)аминогруппу. Обычно R^1 обозначает водород, галоген, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил или (метилсульфонил)аминогруппу.

25 Предпочтительно, если R^1 обозначает водород, бром, метоксигруппу, метилсульфанил или (метилсульфонил)аминогруппу.

В предпочтительном варианте осуществления R^1 обозначает водород или (метилсульфонил)аминогруппу. В предпочтительном варианте осуществления R^1 обозначает водород.

В первом варианте осуществления R^2 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^2 обозначает цианогруппу. В третьем варианте осуществления R^2 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает хлор. В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает фтор. В четвертом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкил, замещенный гидроксигруппой. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает гидроксиметил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или большим количеством галогенов. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкоксигруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу. В предпочтительном воплощении указанного варианта осуществления R^2 обозначает метоксигруппу. В шестом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилсульфанил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфанил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает метилсульфанил. В седьмом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилсульфинил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфинил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает метилсульфинил. В восьмом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилсульфонил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил. В предпочтительном воплощении этого

варианта осуществления R^2 обозначает метилсульфонил. В девятом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенную (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу. В

5 предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает (метилсульфонил)аминогруппу. В десятом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенный (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)амино(C_1 - C_6 -алкил). В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)амино(C_1 - C_6 -алкил). В предпочтительном воплощении этого

10 варианта осуществления R^2 обозначает метилсульфониламинметил. В одиннадцатом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкиламидную группу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкиламидную группу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает метилкарбамоил. В

15 двенадцатом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенную (C_1 - C_6 -алкилацил)аминогруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает (C_1 - C_6 -алкилацил)аминогруппу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает ацетамидную группу. В тринадцатом варианте осуществления R^2 обозначает

20 необязательно замещенный (C_1 - C_6 -алкилацил)амино(C_1 - C_6 -алкил). В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает (C_1 - C_6 -алкилацил)амино(C_1 - C_6 -алкил). В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает ацетиламинметил. В четырнадцатом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенный гетероарил. В одном

25 воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает гетероарил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает пиазолил.

Примеры необязательных заместителей для R^2 включают галоген, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил и C_1 - C_6 -алкилацил. Подходящие

заместители для R^2 включают галоген и гидроксигруппу. Предпочтительные примеры необязательных заместителей для R^2 включают фтор и гидроксигруппу.

Одним вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой R^2 обозначает водород, цианогруппу, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный гидроксигруппой, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или большим количеством галогенов, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу, (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)амино(C_1 - C_6 -алкил), C_1 - C_6 -алкиламидную группу, (C_1 - C_6 -алкилацил)аминогруппу, (C_1 - C_6 -алкилацил)амино(C_1 - C_6 -алкил) или гетероарил.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой R^2 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством галогенов, C_1 - C_6 -алкилгидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, цианогруппу, C_1 - C_6 -алкиламидную группу, пиразолил или группу формулы $-CH_2R^{2a}$, $-NHR^{2a}$ или $-CH_2NHR^{2a}$, в которой R^{2a} выбран из группы, включающей C_1 - C_6 -алкилацил или C_1 - C_6 -алкилсульфонил.

Обычно R^2 обозначает водород, галоген, метил, трифторметил, гидроксиметил, метоксигруппу, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, цианогруппу, метилкарбамоил, 1H-пиразол-4-ил или группу формулы $-CH_2R^{2a}$, $-NHR^{2a}$ или $-CH_2NHR^{2a}$, в которой R^{2a} выбран из группы, включающей ацетил или метилсульфонил.

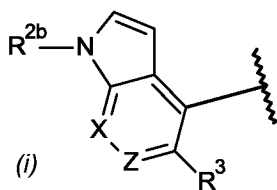
Предпочтительно, если R^2 обозначает хлор, метил, трифторметил, метоксигруппу, метилсульфанил, или цианогруппу.

Предпочтительно, если R^2 обозначает галоген или цианогруппу.

Предпочтительно, если R^2 обозначает хлор или цианогруппу.

Предпочтительно, R^2 обозначает хлор.

В альтернативном варианте осуществления R^1 и R^2 связаны друг с другом и вместе с соседней ароматической группой образуют бицикл формулы (i):



в которой

R^{2b} обозначает водород или метилсульфонил.

В первом альтернативном варианте осуществления R^1 и R^2 связаны друг с другом и вместе с соседней ароматической группой образуют необязательно замещенную 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ильную группу.

Во втором альтернативном варианте осуществления R^1 и R^2 связаны друг с другом и вместе с соседней ароматической группой образуют необязательно замещенную 1Н-индол-4-ильную группу.

В предпочтительном альтернативном варианте осуществления R^1 и R^2 связаны друг с другом и вместе с соседней ароматической группой образуют 5-метилсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил или 5-хлор-1Н-индол-4-ил.

В первом варианте осуществления R^3 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает хлор. В другом воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает бром. Во втором варианте осуществления R^3 обозначает C_1 - C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает метил. В третьем варианте осуществления R^3 обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает метоксигруппу. В четвертом варианте осуществления R^3 обозначает цианогруппу.

Одним вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой R^3 обозначает галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу или цианогруппу.

В одном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает галоген, метил, метоксигруппу или цианогруппу.

В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает галоген или цианогруппу.

В другом предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает хлор или цианогруппу.

В другом варианте осуществления R^3 обозначает галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкоксигруппу.

5 В одном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает галоген, метил или метоксигруппу.

В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает бром или хлор. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает хлор. Обычно R^4 обозначает водород, галоген, C_1 -
10 C_6 -алкил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил оксигруппу или C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил оксигруппу.

В первом варианте осуществления R^4 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^4 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает фтор. В третьем варианте осуществления
15 R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает метил. В четвертом варианте осуществления R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу. В предпочтительном воплощении указанного варианта осуществления R^4 обозначает метоксигруппу. В пятом варианте осуществления R^4 обозначает гидроксигруппу. В шестом варианте
20 осуществления R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает метилсульфонил. В седьмом варианте осуществления R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкоксикарбонил оксигруппу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает (метоксикарбонил)оксигруппу. В восьмом
25 варианте осуществления R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил оксигруппу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает (метилкарбамоил)оксигруппу.

Предпочтительно, если R^4 обозначает водород, галоген, метил, гидроксигруппу, метоксигруппу, метилсульфонил,
30 (метоксикарбонил)оксигруппу или (метилкарбамоил)оксигруппу.

Предпочтительно, если R^4 обозначает водород, гидроксигруппу, (метоксикарбонил)оксигруппу или (метилкарбамоил)оксигруппу.

Обычно R^4 обозначает водород, гидроксигруппу или (метилкарбамоил)оксигруппу.

5 Предпочтительно, если R^4 обозначает водород.

Обычно $R^{4'}$ обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил.

В первом варианте осуществления $R^{4'}$ обозначает водород. Во втором варианте осуществления $R^{4'}$ обозначает галоген. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления $R^{4'}$ обозначает фтор. В третьем варианте осуществления $R^{4'}$ обозначает C_1 - C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления $R^{4'}$ обозначает метил.

10

Предпочтительно, если $R^{4'}$ обозначает водород, галоген, метил.

Предпочтительно, если $R^{4'}$ обозначает водород.

В альтернативном варианте осуществления R^4 и $R^{4'}$ вместе образуют оксогруппу.

15

В первом варианте осуществления R^5 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^5 обозначает цианогруппу. В третьем варианте осуществления R^5 обозначает гидроксигруппу.

В четвертом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный метил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный этил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный изопропил. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный пропил.

20

25

В пятом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилсульфонил. В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный метилсульфонил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный

этилсульфонил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный изопропилсульфонил.

В шестом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную метилсульфониламиногруппу.

В седьмом варианте осуществления R^5 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфониламино(C_1 - C_6 -алкил). В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный метилсульфониламинметил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный метилсульфониламиноэтил.

В восьмом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный гетероцикл. В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный оксазолил. Во втором воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный пиридинил. В третьем воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный пиразолил. В четвертом воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный триазолил. В пятом воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный морфолинил. В шестом воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный 4,5-дигидроимидазолил.

В девятом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилациламино(C_1 - C_6 -алкил). В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный (метилкарбониламино)метил. Во втором воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный (метилкарбониламино)этил.

В десятом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилуреидо(C_1 - C_6 -алкил). В одном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный (метилуреидо)метил.

В одиннадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилкарбамат(C_1 - C_6 -алкил). В одном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный (метилкарбамат)метил.

5 В двенадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный амидную группу. В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает карбамоил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкиламидную группу. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает
10 необязательно замещенную C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламидную группу. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную гетероциклиламидную группу.

В тринадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкоксикарбонилокси(C_1 - C_6 -алкил). В одном воплощении R^5
15 обозначает необязательно замещенный (метоксикарбонилокси)метил.

В четырнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную аминогруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает аминогруппу.

В пятнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный N-циано-S-(C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил. В одном воплощении
20 этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный N-циано-S-(метил)сульфонимидоил.

В шестнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный N,S-(ди- C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил. В первом воплощении R^5
25 обозначает необязательно замещенный N-метил-S-метилсульфонимидоил. Во втором воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный N-этил-S-метилсульфонимидоил.

В семнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный аминосульфенил. В одном воплощении R^5 обозначает
30 необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкиламиносульфенил.

В восемнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилсульфинил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный метилсульфинил.

В девятнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный аминосульфони́л. В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает сульфамойл. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкиламиносульфони́л. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный гетероциклиламиносульфони́л. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламиносульфони́л. В двадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную (ди- C_1 - C_6 -алкил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу. В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную (1-оксидотетрагидро-1H-1 λ^4 -тиофен-1-илиден)аминогруппу. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную (диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную (4-оксидо-1,4- λ^4 -оксатиа́н-4-илиден)аминогруппу.

В двадцать первом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный амино(C_1 - C_6 -алкил). В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламино(C_1 - C_6 -алкил). Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкиламино(C_1 - C_6 -алкил).

В двадцать втором варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный амидо(C_1 - C_6 -алкил). В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный карбамоил(C_1 - C_6 -алкил). Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает

необязательно замещенный C₃-C₈-гетероциклоалкиламидо(C₁-C₆-алкил). В третьем воплощении R⁵ обозначает необязательно замещенный C₃-C₈-гетероциклоалкиламидо(C₁-C₆-алкил).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R⁵ обозначает водород, цианогруппу, гидроксигруппу, аминогруппу, карбамоил, сульфоамид, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкиламиносульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, необязательно замещенный C₁-C₆-алкоксигруппой или гетероциклом, N-циано-S-(C₁-C₆-алкил)сульфонимидоил, N,S-(ди-C₁-C₆-алкил)сульфонимидоил, (ди-C₁-C₆-алкил)(оксидо)-λ⁶-сульфанилиденаминогруппу, (C₁-C₆-алкилсульфонил)аминогруппу; или R⁵ обозначает C₁-C₆-алкил, содержащий в качестве одного или нескольких заместителей гидроксигруппу, галоген, C₁-C₆-алкилсульфанил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆-алкилсульфонил)аминогруппу, (C₁-C₆-алкилацил)аминогруппу, C₁-C₆-алкилуреидную группу, C₁-C₆-алкилкарбамат, C₁-C₆-алкоксикарбонилсигруппу; или R⁵ обозначает гетероцикл, необязательно моно- или полизамещенный C₁-C₆-алкилом или C₁-C₆-алкилсульфонил; или R⁵ обозначает амидную группу, выбранную из группы, включающей C₁-C₆-алкиламидную группу, необязательно моно- или полизамещенную галогеном, замещенную или незамещенную гетероциклиламидную группу, C₃-C₈-гетероциклоалкиламидную группу, необязательно моно- или полизамещенную C₁-C₆-алкилом, галогенами или гидроксигруппой; или R⁵ обозначает аминосульфонильную группу, выбранную из группы, включающей C₁-C₆-алкиламиносульфонил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов или цианогрупп, гетероциклиламиносульфонил или C₃-C₈-гетероциклоалкиламиносульфонил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов.

Обычно R⁵ обозначает водород, цианогруппу или гидроксигруппу; или метил, этил, изопропил, пропил, метилсульфонил, этилсульфонил, изопропилсульфонил, метилсульфониламиногруппу, метилсульфониламинометил, метилсульфониламиноэтил, пиридинил, пирозолил, триазолил, морфолинил, оксазолил, 4,5-дигидроимидазолил,

(метилкарбониламино)метил, (метилкарбониламино)этил, (метилуреидо)метил, (метилкарбамат)метил, карбамоил, метилкарбамоил, (диметил)карбамоил, (изопропил)карбамоил, (этил)карбамоил, (диизопропил)карбамоил, пирролидин-1-илкарбонил, морфолин-1-илкарбонил, пиперидин-1-илкарбонил, 5 пиридиниламидную группу, (триазилил)амидную группу, (метоксикарбонилокси)метил, (метилсульфанил)метил, аминогруппу, N-циано-S-(метил)сульфонимидоил, N-метил-S-метилсульфонимидоил, N-этил-S-метилсульфонимидоил, (диметиламино)сульфинил, метилсульфинил, сульфоамил, (метиламино)сульфонил, (этиламино)сульфонил, 10 (изопропиламино)сульфонил, триазолиламиносульфонил, (пирролидинил-1-ил)сульфонил, (1-оксидотетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-илиден)аминогруппу, (диметил)(оксидо)-λ⁶-сульфанилиденаминогруппу, (4-оксидо-1,4-λ⁴-оксатиан-4-илиден)аминогруппу, (морфолинил)этил, (метиламино)этил, карбамоилметил, циклопропиламидометил или оксетаниламидометил, любая из этих групп 15 necessarily может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R⁵ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, цианогруппу, оксогруппу, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, C₁-C₆-алкилсульфанил, (метил)оксазолил, морфолинил, 20 тетрагидропиранил, аминогруппу, трифторметил и (диметил)(оксидо)-λ⁶-сульфанилиденаминогруппу.

Иллюстративные примеры необязательных заместителей для R⁵ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей хлор, фтор, гидроксигруппу, цианогруппу, оксогруппу, метил, метоксигруппу, 25 метилсульфанил, метилсульфонил, [(5-метил)-1,2-оксазол-3-ил], тетрагидропиран-4-ил, морфолин-4-ил, аминогруппу, трифторметил и (диметил)(оксидо)-λ⁶-сульфанилиденаминогруппу.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R⁵ обозначает водород, цианогруппу, гидроксигруппу, аминогруппу, 30 метилсульфинил, (диметиламино)сульфинил, N-циано-S-метилсульфонимидоил, N,S-диметилсульфонимидоил или (1-оксидотетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-илиден)аминогруппу; или R⁵ обозначает C₁-C₄-алкильную группу, моно- или

полизамещенную галогеном, гидроксигруппой, (метоксикарбонил)оксигруппой, метилсульфанилом или метилсульфонилом; или R^5 обозначает гетероцикл, выбранный из группы, включающей 1,2-оксазол-4-ил или 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил, и необязательно замещенный метилом или метилсульфонилом; или R^5 обозначает группу, выбранную из группы, включающей $-(CH_2)_nNHR^{5a}$, $-CONR^{5b}R^{5c}$ или $-SO_2R^{5d}$, где R^{5a} обозначает ацетил, метилкарбамоил, метилсульфанил, метоксикарбонил, или замещенный или незамещенный пиридинил; n равно 0, 1 или 2; R^{5b} обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов фтора, замещенный или незамещенный триазилил, или замещенный или незамещенный пиридинил.

R^{5c} обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил.

Альтернативно, R^{5b} и R^{5c} вместе с атомом азота образуют кольцо, выбранное из группы, включающей замещенный или незамещенный пирролидинил, замещенный или незамещенный морфолинил, или замещенный или незамещенный пиперидинил.

R^{5d} обозначает аминогруппу, замещенный или незамещенный пирролидинил; или R^{5d} обозначает C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный метоксигруппой, замещенный или незамещенный пиридинил, замещенный или незамещенный 1,2-оксазолил, или замещенный или незамещенный тетрагидро-2H-пиранил; или R^{5d} обозначает аминогруппу, моно- или дизамещенную C_1 - C_4 -алкилом, необязательно замещенным фтором, цианогруппу, или замещенный или незамещенный триазилил.

Типичные значения R^5 включают водород, цианогруппу, гидроксигруппу, (гидрокси)метил, (метилсульфанил)метил, (метилсульфонил)метил, (трифторметил)(гидрокси)метил, [(диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденамино]метил, (гидрокси)(дифтор)этил, (амино)(дифтор)этил, (морфолинил)(дифтор)этил, (гидрокси)изопропил, (гидрокси)пропил, метилсульфонил, [(5-метил)-1,2-оксазол-3-ил]метилсульфонил, (тетрагидро-2H-пиранил-4-ил)метилсульфонил, (метокси)метилсульфонил, этилсульфонил, изопропилсульфонил, метилсульфониламиногруппу, метилсульфониламинометил, метилсульфониламиноэтил, оксазолил, пиридинил,

(амино)пиридинил, пиразолил, (циано)пиразолил, (трифторметил)пиразолил, (метил)пиразолил, (диметил)пиразолил, триазолил, (оксо)морфолинил, (диметил)оксазолил, (метилсульфонил)-4,5-дигидроимидазолил, (метилкарбониламино)метил, (метилкарбониламино)(дифтор)этил, 5 (метилуреидо)метил, (метилкарбамат)метил, карбамоил, (трифторметил)метиламидную группу, (диметил)амидную группу, (изопропил)амидную группу, (этил)амидную группу, (диизопропил)амидную группу, (метил)пирролидин-1-илкарбонил, (диметил)пирролидин-1-илкарбонил, (гидрокси)пирролидин-1-илкарбонил, (дифтор)пирролидин-1-илкарбонил, 10 пирролидин-1-илкарбонил, морфолин-1-илкарбонил, (трифторметил)пиперидин-1-илкарбонил, пиридинамидную группу, (триазолил)амидную группу, (метоксикарбонилокси)метил, аминогруппу, N-циано-S-(метил)сульфонимидоил, N-метил-S-метилсульфонимидоил, N-этил-S-метилсульфонимидоил, (диметиламино)сульфинил, метилсульфинил, сульфоамил, 15 (метиламино)сульфонил, (трифторметил)метиламиносульфонил, (циано)метиламиносульфонил, (этиламино)сульфонил, (изопропиламино)сульфонил, триазолиламиносульфонил, (дифтор)пирролидинил-1-илсульфонил, (1-оксидотетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-илиден)аминогруппу, (диметил)(оксидо)-λ⁶-сульфанилиденаминогруппу, (4- 20 оксидо-1,4-λ⁴-оксатиан-4-илиден)аминогруппу, (морфолинил)этил, (метиламино)(дифтор)этил, (карбамоил)(дифтор)метил, ((метил)циклопропил))амидо(дифтор)метил и ((метил)оксетанил)амидо(дифтор)метил.

В первом предпочтительном варианте осуществления настоящего 25 изобретения R⁵ обозначает водород, гидроксигруппу, аминогруппу, N,S-диметилсульфонимидоил или (1-оксидотетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-илиден)аминогруппу; или R⁵ обозначает C₁-C₄-алкильную группу, замещенную гидроксигруппой, галогеном, метилсульфанилом, метилсульфонилом или (метоксикарбонил)оксигруппой; или R⁵ обозначает 1,2-оксазол-4-ил, 30 замещенный метилом. В этом предпочтительном варианте осуществления дополнительные группы R⁵ включают C₁-C₄-алкильную группу, замещенную аминогруппой, метилкарбонилом, морфолинилом, карбамоилом, (N-(1-

метил)циклопропил)аминокарбонилем или 1-(метил)оксетанил)аминокарбонилем; пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, замещенный аминогруппой, пиридин-4-ил, замещенный аминогруппой, 1H-пиразол-4-ил, необязательно замещенный цианогруппой, трифторметил или метил, 2H-1,2,3-5 триазол-4-ил или морфолинил, замещенный оксогруппой; диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу, (4-оксидо-1,4- λ^4 -оксатиан-4-илиден)аминогруппу, N-этил-S-метилсульфонимидоил и [(диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденамино]метил.

В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает 10 водород, гидроксигруппу, аминогруппу, N,S-диметилсульфонимидоил, (1-оксидотетрагидро-1H-1 λ^4 -тиофен-1-илиден)аминогруппу, гидроксиметил, (метилсульфанил)метил, (метилсульфонил)метил, [(метоксикарбонил)окси]метил, 1-гидроксиэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил, или 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил. В этом предпочтительном воплощении 15 дополнительные группы R^5 включают 1,1-дифтор-2-гидроксиэтил, 2-амино-1,1-дифторэтил, 1-ацетиамидо-2,2-дифторэтил, 1,1-дифтор-2(морфолин-4-ил)этил, 1,1-дифтор-2-(метиламино)этил, (карбамоил)(дифтор)метил, (N-(1-метил)циклопропил))аминокарбонил)(дифтор)метил, N-(1-метил)оксетан-3-ил))аминокарбонил)(дифтор)метил, 1-гидроксипропил, пиридин-2-ил, 6-20 аминопиридин-3-ил, 2-аминопиридин-4-ил, 2-аминопиридин-3-ил, 1H-пиразол-4-ил, 3-циано-1H-пиразол-4-ил, 3-трифторметил-1H-пиразол-4-ил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил, 2H-1,2,3-триазол-4-ил, морфолин-3-он, (диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу, (4-оксидо-1,4- λ^4 -оксатиан-4-илиден)аминогруппу, N-этил-S-метилсульфонимидоил и 25 [(диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденамино]метил.

Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает водород, гидроксигруппу, гидроксиметил, (метилсульфанил)метил, 1-гидроксиэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил или 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил.

Во втором предпочтительном варианте осуществления настоящего 30 изобретения R^5 обозначает группу формулы $-(CH_2)_nNHR^{5a}$, в которой R^{5a} обозначает ацетил, метилсульфонил или метоксикарбонил, и n равно 0, 1 или 2.

В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает группу формулы $-(CH_2)_nNHR^{5a}$, в которой R^{5a} обозначает метилсульфонил и n равно 0 или 1.

В третьем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R^5 обозначает $-CONR^{5b}R^{5c}$, где R^{5b} обозначает C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов фтора, или триазилил; R^{5c} обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил; или R^{5b} и R^{5c} вместе с атомом азота образуют кольцо, выбранное из группы, включающей пирролидинил, необязательно моно- или дизамещенный метилом или фтором, морфолинил или пиперидинил, замещенный трифторметилом.

В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает $-CONR^{5b}R^{5c}$, где R^{5b} обозначает этил, 2-пропанил, 2,2,2-трифторэтил, 4Н-1,2,4-триазол-3-ил; R^{5c} обозначает водород или 2-пропанил; или R^{5b} и R^{5c} вместе с атомом азота образуют кольцо, выбранное из группы, включающей пирролидин-1-ил, 2-метилпирролидин-1-ил, 2,5-диметилпирролидин-1-ил, 3,3-дифторпирролидин-1-ил, морфолинил или 4-(трифторметил)пиперидин-1-ил.

В другом предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает $-CONR^{5b}R^{5c}$, где R^{5b} обозначает 2-пропанил, 2,2,2-трифторэтил, 4Н-1,2,4-триазол-3-ил; R^{5c} обозначает водород или 2-пропанил; или R^{5b} и R^{5c} вместе с атомом азота образуют 2,5-диметилпирролидин-1-ил.

В четвертом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R^5 обозначает $-SO_2R^{5d}$, где R^{5d} обозначает аминогруппу, пирролидинил, замещенный одним или большим количеством атомов фтора; или R^{5d} обозначает C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный метоксигруппой, пиридинил, метил-1,2-оксазолил или тетрагидро-2Н-пиранил; или R^{5d} обозначает аминогруппу, замещенную C_1 - C_4 -алкилом, необязательно замещенным одним или большим количеством атомов фтора, цианогруппу или триазилил.

В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает $-SO_2R^{5d}$, где R^{5d} обозначает аминогруппу, 3,3-дифторпирролидин-1-ил, метил, метоксиметил, этил, 2-пропанил, пиридин-3-илметил, (5-метил-1,2-

оксазол-3-ил)метил, тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил, метиламиногруппу, (цианометил)аминогруппу, этиламиногруппу, (2,2,2-трифторэтил)аминогруппу, пропан-2-иламиногруппу или (4Н-1,2,4-триазол-3-ил)аминогруппу.

В другом предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает $-SO_2R^{5d}$, где R^{5d} обозначает метил, метоксиметил, этил, 2-пропанил, тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил, метиламиногруппу, (цианометил)аминогруппу, этиламиногруппу, (2,2,2-трифторэтил)аминогруппу, пропан-2-иламиногруппу или (4Н-1,2,4-триазол-3-ил)аминогруппу.

Выбранными примерами групп R^5 являются водород, гидроксигруппа, аминогруппа, цианогруппа, метилсульфинил, (диметиламино)сульфинил, N,S-диметилсульфонимидоил, (1-оксидотетрагидро-1Н-1λ⁴-тиофен-1-илиден)аминогруппа, N-циано-S-метилсульфонимидоил, гидроксиметил, (метилсульфанил)метил, (метилсульфонил)метил, [(метоксикарбонил)окси]метил, 1-гидроксиэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил, 1-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил, (ацетиламино)метил, (метилсульфонил)аминогруппа, [(метилсульфонил)амино]метил, 2-[(метилсульфонил)амино]этил, [(метилкарбамоил)амино]метил, [(метоксикарбонил)амино]метил, карбамоил, метилкарбамоил, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, (2,2,2-трифторэтил)карбамоил, пропан-2-илкарбамоил, дипропан-2-илкарбамоил, 4Н-1,2,4-триазол-3-илкарбамоил, пиридин-2-илкарбамоил, пирролидин-1-илкарбонил, (2-метилпирролидин-1-ил)карбонил, (2,5-диметилпирролидин-1-ил)карбонил, (3-гидрокси-пирролидин-1-ил)карбонил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил, морфолин-4-илкарбонил, [4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]карбонил, сульфамойл, пирролидин-1-илсульфонил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил, метилсульфонил, (метоксиметил)сульфонил, этилсульфонил, пропан-2-илсульфонил, (пиридин-3-илметил)сульфонил, [(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]сульфонил, (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)сульфонил, метилсульфамойл, (цианометил)сульфамойл, этилсульфамойл, (2,2,2-трифторэтил)сульфамойл, пропан-2-илсульфамойл, (4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфамойл, 1,1-дифтор-2-гидроксиэтил, 2-амино-1,1-дифторэтил, 1-ацетамидо-2,2-дифторэтил, 1,1-дифтор-2-(морфолин-4-ил)этил, 1,1-дифтор-2-(метиламино)этил, (карбамоил)(дифтор)метил, (N-(1-

метил)циклопропил))аминокарбонил)(дифтор)метил, N-(1-метил)оксетан-3-ил))аминокарбонил)(дифтор)метил, 1-гидроксипропил, пиридин-2-ил, 6-аминопиридин-3-ил, 2-аминопиридин-4-ил, 2-аминопиридин-3-ил, 1H-пиразол-4-ил, 3-циано-1H-пиразол-4-ил, 3-трифторметил-1H-пиразол-4-ил, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил, 2H-1,2,3-триазол-4-ил, морфолин-3-он, (диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппа, (4-оксидо-1,4- λ^4 -оксатиан-4-илиден)аминогруппа, N-этил-S-метилсульфонимидоил или [(диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденамино]метил.

Выбранными примерами групп R^5 являются водород, гидроксигруппа, аминогруппа, цианогруппа, метилсульфинил, (диметиламино)сульфинил, N,S-диметилсульфонимидоил, (1-оксидотетрагидро-1H-1 λ^4 -тиофен-1-илиден)аминогруппа, N-циано-S-метилсульфонимидоил, гидроксиметил, (метилсульфанил)метил, (метилсульфонил)метил, [(метоксикарбонил)окси]метил, 1-гидроксиэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил, 1-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил, (ацетиламино)метил, (метилсульфонил)аминогруппа, [(метилсульфонил)амино]метил, 2-[(метилсульфонил)амино]этил, [(метилкарбамоил)амино]метил, [(метоксикарбонил)амино]метил, карбамоил, метилкарбамоил, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, (2,2,2-трифторэтил)карбамоил, пропан-2-илкарбамоил, дипропан-2-илкарбамоил, 4H-1,2,4-триазол-3-илкарбамоил, пиридин-2-илкарбамоил, пирролидин-1-илкарбонил, (2-метилпирролидин-1-ил)карбонил, (2,5-диметилпирролидин-1-ил)карбонил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)карбонил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил, морфолин-4-илкарбонил, [4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]карбонил, сульфамоил, пирролидин-1-илсульфонил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил, метилсульфонил, (метоксиметил)сульфонил, этилсульфонил, пропан-2-илсульфонил, (пиридин-3-илметил)сульфонил, [(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]сульфонил, (тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)сульфонил, метилсульфамоил, (цианометил)сульфамоил, этилсульфамоил, (2,2,2-трифторэтил)сульфамоил, пропан-2-илсульфамоил или (4H-1,2,4-триазол-3-ил)сульфамоил.

В предпочтительном варианте осуществления группы R^5 могут быть выбраны из группы, включающей водород, гидроксигруппу, аминогруппу, N,S-

диметилсульфонимидоил, (1-оксидотетрагидро-1Н-1λ⁴-тиофен-1-илиден)аминогруппу, гидроксиметил, (метилсульфанил)метил, (метилсульфонил)метил, [(метоксикарбонил)окси]метил, 1-гидроксиэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил, (ацетиламино)метил, 5 (метилсульфонил)аминогруппу, [(метилсульфонил)амино]метил, 2-[(метилсульфонил)амино]этил, [(метоксикарбонил)амино]-метил, этилкарбамоил, (2,2,2-трифторэтил)карбамоил, дипропан-2-илкарбамоил, 4Н-1,2,4-триазол-3-илкарбамоил, пирролидин-1-илкарбонил, (2-метилпирролидин-1-ил)карбонил, (2,5-диметилпирролидин-1-ил)карбонил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил, морфолин-4-илкарбонил, [4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]карбонил, сульфоамил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил, метилсульфонил, (метоксиметил)сульфонил, этилсульфонил, пропан-2-илсульфонил, (пиридин-3-илметил)сульфонил, [(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]сульфонил, (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)сульфонил, 10 метилсульфоамил, (цианометил)сульфоамил, этилсульфоамил, (2,2,2-трифторэтил)сульфоамил, пропан-2-илсульфоамил и (4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфоамил.

В особенно предпочтительном варианте осуществления группы R⁵ могут быть выбраны из группы, включающей водород, гидроксигруппу, 20 гидроксиметил, (метилсульфанил)метил, 1-гидроксиэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил, (метилсульфонил)аминогруппу, [(метилсульфонил)амино]метил, 2-[(метилсульфонил)амино]этил, (2,2,2-трифторэтил)карбамоил, дипропан-2-илкарбамоил, 4Н-1,2,4-триазол-3-илкарбамоил, (2,5-диметилпирролидин-1-ил)карбонил, [4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]карбонил, метилсульфонил, 25 (метоксиметил)сульфонил, этилсульфонил, пропан-2-илсульфонил, (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)сульфонил, метилсульфоамил, (цианометил)сульфоамил, этилсульфоамил, (2,2,2-трифторэтил)сульфоамил, пропан-2-илсульфоамил и (4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфоамил.

30 Обычно R⁶ обозначает водород.

В первом варианте осуществления R⁷ обозначает водород. Во втором варианте осуществления R⁷ обозначает (C₁-C₆-алкилалкилсульфонил)аминогруппу.

Обычно R^6 обозначает водород или (метилсульфонил)аминогруппу. В предпочтительном варианте осуществления R^7 обозначает водород.

В первом варианте осуществления X обозначает CR^9 . В первом воплощении этого варианта осуществления R^9 обозначает водород. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^9 обозначает галоген. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^9 обозначает C_1 - C_6 -алкил, замещенный гидроксигруппой. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^9 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфинил, например, метилсульфинил.

Во втором варианте осуществления X обозначает N .

В предпочтительном варианте осуществления X обозначает CR^9 или N , где R^9 обозначает водород, галоген или гидроксиметил.

В другом предпочтительном варианте осуществления X обозначает CR^9 , где R^9 обозначает водород или фтор, предпочтительно водород.

В предпочтительном варианте осуществления X обозначает N . В другом предпочтительном варианте осуществления X обозначает CH .

В одном варианте осуществления Z обозначает CH .

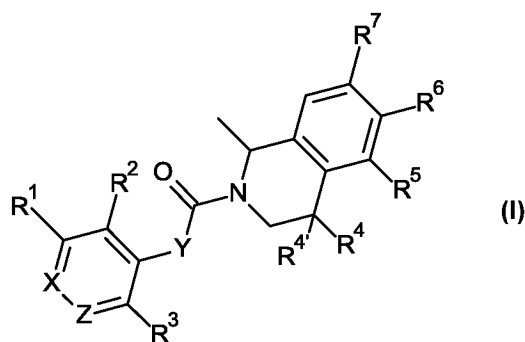
В одном варианте осуществления Y обозначает CH_2 .

Во втором варианте осуществления Y обозначает NH .

В предпочтительном варианте осуществления 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил обладает конфигурацией (S).

В другом предпочтительном варианте осуществления 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил обладает конфигурацией (R).

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются производные тетрагидроизохинолина формулы I,



в которой

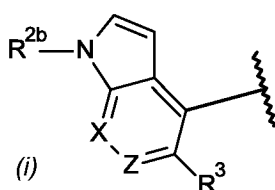
R^1 обозначает водород, галоген, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, гидроксиметил или (метилсульфонил)аминогруппу;

R^2 обозначает водород, галоген, метил, трифторметил, гидроксиметил,

5 метоксигруппу, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, цианогруппу, метилкарбамоил, 1H-пиразол-4-ил или группу формулы $-\text{CH}_2\text{R}^{2a}$, $-\text{NHR}^{2a}$ или $-\text{CH}_2\text{NHR}^{2a}$, в которой R^{2a} выбран из группы, включающей ацетил или метилсульфонил;

или R^1 и R^2 связаны друг с другом и вместе с соседней ароматической группой

10 образуют бицикл формулы (i):



в которой

R^{2b} обозначает водород или метилсульфонил.

R^3 обозначает галоген, метил или метоксигруппу.

15 R^4 обозначает водород, галоген, метил, гидроксигруппу, метоксигруппу, метилсульфонил, (метоксикарбонил)оксигруппу или (метилкарбамоил)оксигруппу.

$R^{4'}$ обозначает водород, галоген, метил; или R^4 и $R^{4'}$ вместе образуют оксигруппу.

20 R^5 обозначает водород, цианогруппу, гидроксигруппу, аминогруппу, метилсульфинил, (диметиламино)сульфинил, N-циано-S-метилсульфонимидоил, N,S-диметилсульфонимидоил или (1-оксидотетрагидро-1H-1 λ^4 -тиофен-1-илиден)аминогруппу; или R^5 обозначает C_1 - C_4 -алкильную группу, моно- или полизамещенную галогеном, гидроксигруппой, (метоксикарбонил)оксигруппой,

25 метилсульфанилом или метилсульфонилом; или R^5 обозначает гетероцикл, выбранный из группы, включающей 1,2-оксазол-4-ил или 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил, и необязательно замещенный метилом или метилсульфонилом;

или R^5 обозначает группу, выбранную из группы, включающей $-(CH_2)_nNHR^{5a}$, $-CONR^{5b}R^{5c}$ или $-SO_2R^{5d}$, где

R^{5a} обозначает ацетил, метилкарбамоил, метилсульфонил, метоксикарбонил, или замещенный или незамещенный пиридинил;

5 n равно 0, 1 или 2;

R^{5b} обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов фтора, замещенный или незамещенный триазилил, или замещенный или незамещенный пиридинил;

R^{5c} обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил;

10 или R^{5b} и R^{5c} вместе с атомом азота образуют кольцо, выбранное из группы, включающей замещенный или незамещенный пирролидинил, замещенный или незамещенный морфолинил, или замещенный или незамещенный пиперидинил;

R^{5d} обозначает аминогруппу, замещенный или незамещенный пирролидинил;

15 или R^{5d} обозначает C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный метоксигруппой, замещенный или незамещенный пиридинил, замещенный или незамещенный 1,2-оксазолил, или замещенный или незамещенный тетрагидро-2Н-пиранил; или R^{5d} обозначает аминогруппу, моно- или дизамещенную C_1 - C_4 -алкилом, необязательно замещенным фтором, цианогруппу или замещенный или незамещенный триазилил;

20 R^6 обозначает водород;

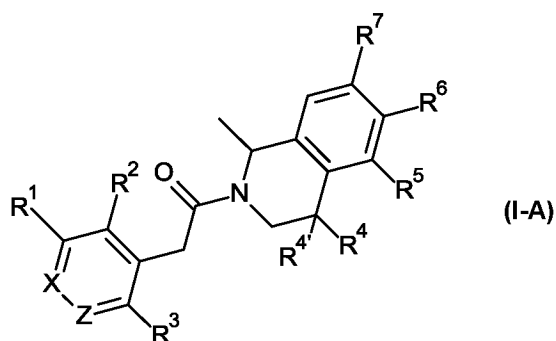
R^7 обозначает водород или (метилсульфонил)аминогруппу;

X обозначает CR^9 или N , где R^9 обозначает водород, галоген или гидроксиметил;

Z обозначает CH или N ; и

Y обозначает CH_2 или NH .

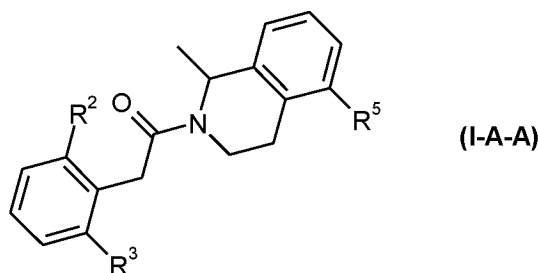
25 Предпочтительный подкласс соединений формулы (I), предлагаемых в настоящем изобретении, представлен производными тетрагидроизохинолина формулы I-A,



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , R^6 , R^7 , X и Z являются такими, как определено выше для соединений формулы I.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является подкласс
5 тетрагидроизохинолинов, представленных формулой (I-A), определенной выше, за исключением 2-(2-фторфенил)-1-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил]-1-этанона.

Предпочтительная подгруппа соединений формулы (I-A) представлена соединениями формулы (I-A-A) или их фармацевтически приемлемыми солями,



10 в которой R^2 , R^3 , и R^5 являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к соединениям формулы (I-A-A), в которой

R^2 и R^3 независимо обозначают галоген или цианогруппу, и

15 R^5 обозначает водород, цианогруппу или гидроксигруппу; или C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу; C_1 - C_6 -алкилсульфониламино(C_1 - C_6 -алкил), гетероцикл, C_1 - C_6 -алкилациламино(C_1 - C_6 -алкил); C_1 - C_6 -алкилуреидо(C_1 - C_6 -алкил), C_1 - C_6 -алкилкарбамат(C_1 - C_6 -алкил), амидную группу, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилокси(C_1 - C_6 -алкил), аминогруппу; N-
20 циано-S-(C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, N,S-(ди- C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, аминосульфенил, C_1 - C_6 -алкилсульфенил; аминосульфенил, (ди- C_1 - C_6 -алкил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу; амино(C_1 - C_6 -алкил) или

амидо(C_1 - C_6 -алкил), любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В одном варианте осуществления R^2 обозначает галоген. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает хлор. В другом варианте осуществления R^2 обозначает цианогруппу.

В одном варианте осуществления R^3 обозначает галоген. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает хлор. В другом варианте осуществления R^3 обозначает цианогруппу.

В первом варианте осуществления R^5 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^5 обозначает цианогруппу. В третьем варианте осуществления R^5 обозначает гидроксигруппу.

В четвертом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный метил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный этил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный изопропил. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный пропил.

В пятом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилсульфонил. В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный метилсульфонил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный этилсульфонил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный изопропилсульфонил.

В шестом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную метилсульфониламиногруппу.

В седьмом варианте осуществления R^5 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфониламино(C_1 - C_6 -алкил). В первом воплощении этого варианта

осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный метилсульфониламинометил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный метилсульфониламиноэтил.

5 В восьмом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный гетероцикл. В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный оксазолил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный пиридинил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает
10 необязательно замещенный пиразолил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный триазолил. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный морфолинил. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный 4,5-
15 дигидроимидазолил.

В девятом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилациламино(C_1 - C_6 -алкил). В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный (метилкарбониламино)метил. Во втором воплощении R^5 обозначает
20 необязательно замещенный (метилкарбониламино)этил.

В десятом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилуреидо(C_1 - C_6 -алкил). В одном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный (метилуреидо)метил.

25 В одиннадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилкарбамат(C_1 - C_6 -алкил). В одном воплощении этого варианта осуществления; R^5 обозначает необязательно замещенный (метилкарбамат)метил.

В двенадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно
30 замещенный амидную группу. В первом воплощении этого варианта

осуществления R^5 обозначает карбамоил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкиламидную группу. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламидную группу. В

5 четвертом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную гетероциклиламидную группу.

В тринадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкоксикарбонилокси(C_1 - C_6 -алкил). В одном воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный (метоксикарбонилокси)метил.

10 В четырнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный аминогруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает аминогруппу.

В пятнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный N-циано-S-(C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил. В одном воплощении
15 этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный N-циано-S-(метил)сульфонимидоил.

В шестнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный N,S-(ди- C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил. В первом воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный N-метил-S-метилсульфонимидоил. Во
20 втором воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный N-этил-S-метилсульфонимидоил.

В семнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный аминосульфинил. В одном воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкиламиносульфинил.

25 В восемнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкилсульфинил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный метилсульфинил.

В девятнадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный аминосульфонил. В первом воплощении этого варианта
30 осуществления R^5 обозначает сульфоамид. Во втором воплощении этого

варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный гетероциклиламиносульфонил. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает

5 необязательно замещенный C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламиносульфонил.

В двадцатом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную (ди- C_1 - C_6 -алкил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу. В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную (1-оксидотетрагидро-1H-1 λ^4 -тиофен-1-илиден)аминогруппу. Во

10 втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную (диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенную (4-оксидо-1,4- λ^4 -оксатиан-4-илиден)аминогруппу.

В двадцать первом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно

15 замещенный амино(C_1 - C_6 -алкил). В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламино(C_1 - C_6 -алкил). Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкиламиногруппу (C_1 - C_6 -алкил).

В двадцать втором варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный амидо(C_1 - C_6 -алкил). В первом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный карбамоил(C_1 - C_6 -алкил). Во втором воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает

20 необязательно замещенный C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламидо(C_1 - C_6 -алкил). В третьем воплощении R^5 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламидо(C_1 - C_6 -алкил).

25

В предпочтительном варианте осуществления R^5 обозначает водород, цианогруппу, гидроксигруппу, аминогруппу, карбамоил, сульфоамид, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил,

необязательно замещенный C₁-C₆-алкоксигруппой или гетероциклом, N-циано-S-(C₁-C₆-алкил)сульфонимидоил, N,S-(ди-C₁-C₆-алкил)сульфонимидоил, (ди-C₁-C₆-алкил)(оксидо)-λ⁶-сульфанилиденаминогруппу, (C₁-C₆-алкилсульфонил)аминогруппу; или R⁵ обозначает C₁-C₆-алкил, содержащий в

5 качестве одного или нескольких заместителей гидроксигруппу, галоген, C₁-C₆-алкилсульфанил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆-алкилсульфонил)аминогруппу, (C₁-C₆-алкилацил)аминогруппу, C₁-C₆-алкилуреидную группу, C₁-C₆-алкилкарбамат, C₁-C₆-алкоксикарбонилксигруппу; или R⁵ обозначает

10 гетероцикл, необязательно моно- или полизамещенный C₁-C₆-алкилом или C₁-C₆-алкилсульфонилом; или R⁵ обозначает амидную группу, выбранную из группы, включающей C₁-C₆-алкиламидную группу, необязательно моно- или полизамещенную галогеном, замещенную или незамещенную гетероциклиламидную группу, C₃-C₈-гетероциклоалкиламидную группу, необязательно моно- или полизамещенную C₁-C₆-алкилом, галогенами или

15 гидроксигруппой; или R⁵ обозначает аминсульфонильную группу, выбранную из группы, включающей C₁-C₆-алкиламинсульфонил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов или цианогрупп, гетероциклиламинсульфонил или C₃-C₈-гетероциклоалкиламинсульфонил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов.

20 В другом предпочтительном варианте осуществления, R⁵ обозначает водород, цианогруппу, гидроксигруппу, аминогруппу, метилсульфинил, (диметиламино)сульфинил, N-циано-S-метилсульфонимидоил, N,S-диметилсульфонимидоил или (1-оксидотетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-илиден)аминогруппу; или R⁵ обозначает C₁-C₄-алкильную группу, моно- или

25 полизамещенную галогеном, гидроксигруппой, (метоксикарбонил)оксигруппой, метилсульфанилом или метилсульфонилом; или R⁵ обозначает гетероцикл, выбранный из группы, включающей 1,2-оксазол-4-ил или 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил, и необязательно замещенный метилом или метилсульфонилом; или R⁵ обозначает группу, выбранную из группы, включающей -(CH₂)_nNHR^{5a},

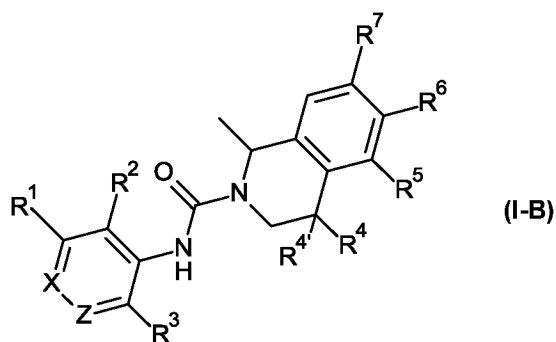
30 -CONR^{5b}R^{5c} или -SO₂R^{5d}, где R^{5a} обозначает ацетил, метилкарбамоил,

метилсульфонил, метоксикарбонил, или замещенный или незамещенный пиридинил; n равно 0, 1 или 2; R^{5b} обозначает водород или C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов фтора, замещенный или незамещенный триазилил, или замещенный или незамещенный пиридинил.

Обычно R^5 обозначает C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил, необязательно замещенный трифторметилом; C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой, галогеном, карбамоилом или трифторметилом; пиразолил, необязательно замещенный трифторметилом или метилом; или (ди- C_1 - C_6 -алкил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является подгруппа тетрагидроизохинолинов, представленных формулой (I-A-A), определенной выше, за исключением 2-(2-фторфенил)-1-[(1R)-1-метил-3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил]-1-этанона.

Другой предпочтительный подкласс соединений формулы (I), предлагаемых в настоящем изобретении, представлен производными тетрагидроизохинолина формулы (I-B),



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , R^6 , R^7 , X и Z являются такими, как определено выше для соединений формулы I.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является подкласс тетрагидроизохинолинов, представленных формулой (I-B), определенной выше, за исключением:

3,4-дигидро-1-метил-N-(2-метилфенил)-2(1H)-изохинолинкарбоксамида;
N-(2,6-диметилфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамида;
N-(2,4-дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамида;
N-(2,3-дихлорфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамида;

N-(2-бромфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамида; и
N-(2-фторфенил)-3,4-дигидро-1-метил-2(1H)-изохинолинкарбоксамида.

Предпочтительные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в прилагающихся примерах, и их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, и их совместные кристаллы.

Поэтому, предпочтительным объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), выбранные из группы, включающей из группы, включающей:

- 10 2-(2,6-дихлорфенил)-1-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 N-{(1R)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метансульфонамид;
N-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метансульфонамид;
2,4-дихлор-3-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 20 2-(2,6-дихлорфенил)-1-(4,4-дифтор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[4,4-дифтор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон,;
- 25 2-(2,6-дихлорфенил)-1-(1,4,4-триметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон;
2-(3-бром-2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 30 2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
N-{(1S)-2-[(2-хлор-6-метилфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метансульфонамид;

- N-{(1S)-2-[(2-хлор-6-цианофенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метансульфонамид;
- 2-(3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 5 2-(2-бром-6-метоксифенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 10 3-хлор-2-{2-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} бензонитрил;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 3-хлор-2-{2-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} бензонитрил;
- 15 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} бензонитрил;
- 20 2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-1-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 2-(2-хлор-6-метоксифенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-[2-хлор-6-(трифторметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 5-хлор-4-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} пиридин-3-карбонитрил;
- 30 N-({2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метил) метансульфонамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбонитрил;
- N-{2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил} метансульфонамид;
- 5 N-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метил)метансульфонамид;
- N-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метил)ацетамид;
- 1-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метил)-3-метилмочевину;
- 10 метил ({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метил)карбамат;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,N,1-триметил-1,2,3,4-
- 20 тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(2-метилпирролидин-1-ил)карбонил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N-этил-1-метил-1,2,3,4-
- 30 тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(морфолин-4-илкарбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]карбонил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(2,5-диметилпирролидин-1-ил)карбонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- 5 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-{[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]карбонил}-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N,N-ди(пропан-2-ил)-1,2,3,4-
- 10 тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
2-[2-хлор-6-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 3-хлор-N-метил-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензамид;
2-[2,6-дихлор-4-(гидроксиметил)фенил]-1-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон;
{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-
- 20 ил}метилметилкарбонат;
3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
N-(2,4-дихлор-3-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}фенил)метансульфонамид;
- 25 2-[2,6-дихлор-3-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензил)метансульфонамид;
N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-
- 30 оксоэтил}бензил)ацетамид;
2-[2,6-дихлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-[2,6-дихлор-3-(метилсульфинил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(метилсульфанил)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 5 N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}фенил)метансульфонамид;
- N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}фенил)ацетамид;
- 1-[(1S)-5-амино-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон;
- 10 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- N-(2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}этил)метансульфонамид;
- 15 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[1-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-[2-хлор-6-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанонтрифторацетат;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-2,3-дигидроизохинолин-4(1H)-он;
- 20 2-{2,6-дихлор-4-[метилсульфинил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- [2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N-циано-S-метилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N,S-диметилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,N,1-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфинамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(S)-метилсульфинил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 30 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[метилсульфинил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;

- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-[2-хлор-6-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 5 2-[2-хлор-6-(метилсульфинил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-[2-хлор-6-(метилсульфонил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 10 2-[5-хлор-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон трифторацетат;
- 3,5-дихлор-4-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} пиридин-2(1H)-он;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пропан-2-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(этилсульфонил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 3-метокси-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} бензонитрил;
- 2-{2-хлор-6-[(метилсульфонил)метил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 20 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(метилсульфонил)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4R)-4-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- (1S,4S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбамат;
- (1S,4S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбонат;
- 30 (1S,4R)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбонат;
- 2-[2,6-дихлор-3-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-4-(метилсульфонил)-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пирролидин-1-илсульфонил)-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 5 (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N-этил-1-метил-1,2,3,4-
тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-
тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-
10 тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3,4-
тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил]-1-
метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 (1S)-N-(цианометил)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-
тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-
сульфонамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-{[(5-метил-1,2-оксазол-3-
20 ил)метил]сульфонил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(пиридин-3-илметил)сульфонил]-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(тетрагидро-2H-пиран-4-
илметил)сульфонил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(метоксиметил)сульфонил]-1-метил-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(1-оксидотетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-
илиден)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-
30 дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-
гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-((1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 5 N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1R)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-5-[(метилсульфонил)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- 10 (1S,4S)-N-(2,6-дихлорфенил)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S,4R)-N-(2,6-дихлорфенил)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-
- 15 2(1H)-карбоксамид;
(1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S)-N-(2-бром-6-фторфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- 20 (1S)-N-(2-бромфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S)-N-(2,6-диметилфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S)-N-(5-бром-2-хлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- 25 (1S)-N-(2-хлор-6-метилфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S)-N-(2-бром-6-метоксифенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- 2-(2-хлор-6-фторфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 30 2-(5-хлор-1H-индол-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;

- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 2-{2-[(1S)-5-(6-аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}-3-хлорбензонитрилтрифторацетат;
- 5 3-хлор-2-{2-[(1S)-5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 10 3-хлор-2-{2-[(1S)-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 1-[(1S)-5-(6-аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон;
- 15 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2-метилпиридин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 1-[(1S)-5-(6-аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 20 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-{[диметил(оксидо)- λ^6 -сульфанилиден]амино}-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(4-оксидо-1,4- λ^4 -оксатиан-4-илиден)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 3-хлор-2-{2-[(1S)-5-{[диметил(оксидо)- λ^6 -сульфанилиден]амино}-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N-этил-S-метилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-({[диметил(оксидо)- λ^6 -сульфанилиден]амино}метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 30 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

- 1-[(1S)-5-(2-амино-1,1-дифторэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-
2-(2,6-дихлорфенил)этанон;
N-(2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-
5-ил}-2,2-дифторэтил)ацетамид;
- 5 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1,1-дифтор-2-(морфолин-4-ил)этил]-1-метил-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1,1-дифтор-2-(метиламино)этил]-1-метил-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-
ил}-2,2-дифторацетамид;
- 10 2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-
ил}-2,2-дифтор-N-(1-метилциклопропил)ацетамид;
2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-
ил}-2,2-дифтор-N-(3-метилоксетан-3-ил)ацетамид;
- 15 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(3-гидроксипропил)-1-метил-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
6-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-
ил]морфолин-3-он;
- 20 4-{(1S)-2-[(2-хлор-6-цианофенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-
5-ил}-1H-пиразол-3-карбонитрил;
3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 25 2-{2-[(1S)-5-(2-аминопиридин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-
2-оксоэтил}-3-хлорбензонитрилтрифторацетат; и
3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(пиридин-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-
оксоэтил}бензонитрил.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать
30 при монотерапии или комбинированной терапии.

При использовании в настоящем изобретении термин "комбинированная
терапия" означает введение соединения формулы I вместе по меньшей мере с
одним дополнительным фармацевтическим или лекарственным средством

(например, противопаркинсоническим средством или средством против шизофрении), проводимое последовательно или одновременно.

Настоящее изобретение включает применение комбинации соединения формулы I и одного или большего количества дополнительных фармацевтически
5 активных средств. Если вводят комбинацию активных средств, то их можно вводить последовательно или одновременно, в виде отдельных дозированных форм или объединить и вводить в одной дозированной форме.

Для использования совместно с соединением формулы I можно выбрать различные фармацевтически активные средства в зависимости от
10 подвергающегося лечению заболевания, нарушения или патологического состояния.

Фармацевтически активные средства, которые можно использовать в комбинации с композициями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими:

15 леводопу (или ее метиловый или этиловый эфир), по отдельности или в комбинации с ингибитором DOPA декарбоксилазы (например, карбидопа (синемет®, карбилев®, паркопа®));

антагонисты рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), такие как мемантин (наменда®, аксура®, эбикса®) или амантадин (симметрел®);

20 ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как селегилин (эмзам®, зелапар®) или разагилин (азилатект®);

ингибиторы пирокатехин-O-метилтрансферазы (COMT), такие как энтакапон (комтан®, сталево®) или толкапон (тасмар®);

агонисты допаминового рецептора, такие как ропинирол (реквип®, репреве®, ронирол®, адартел®), прамипексол (мирапекс®, мирапексин®, сифрол®), ротиготин (неупро®), пирибедил (трастал®, тривастан®, проноран®),

25 апоморфин (апокин®);

антагонисты аденозина 2A, такие как истрадефиллин (ноуриаст®);

антихолинергетики, такие как бензтропин (когентин®); и

30 ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезилгидрохлорид (арицепт®, мемак®), ривастигмин (экселон®, нимвастид®).

Примеры дополнительных терапевтических средств или их классов включают, но не ограничиваются только ими: антипсихотические средства (средства против шизофрении), такие как палиперидон, бифепрунокс,

зипрасидон, рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин; подобные антидепрессантам ингибиторы повторного всасывания норэпинефрина, селективные ингибиторы повторного всасывания серотонина (SSRI), ингибиторы повторного всасывания серотонина и норадреналина (SNRI), трициклические производные вторичных или третичных аминов (амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин); анксиолитические средства, такие как бензодиазепины (алпразолам, клоназепам, диазепам, лоразепам); стимулирующие средства, такие как метилфенидат, декстроамфетамин, модафинил, атомоксетин, клонидин; и успокоительные-снотворные средства, такие как золпидем, эсзопиклон, рамелтеон.

"Фармацевтически приемлемые соли", предлагаемые в настоящем изобретении, включают терапевтически активные, нетоксичные соли с кислотами или основаниями, которые могут образовать соединения формулы I.

Соль присоединения с кислотой соединения формулы I, которое находится в свободной форме в виде основания, можно получить путем обработки свободного основания подходящей кислотой, такой как неорганическая кислота, например, галогенводородная, такая как хлористоводородная или бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.п.; или органическая кислота, такая как, например, уксусная, трифторуксусная, щавелевая, гидроксиуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламиновая, салициловая, п-аминосалициловая, памоевая и т.п.

Настоящее изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений формулы I или их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров).

В настоящем изобретении указание на соединение или соединения включает указание на соединение во всех его возможных изомерных формах и их смеси, если специально не указана конкретная изомерная форма. Кроме того, включены все дейтерированные производные соединений формулы I, причем они могут быть дейтерированы в любом положении.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в различных полиморфных формах. Хотя это явно не указано в приведенной выше формуле, такие формы входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые из соединений формулы I также могут находиться в таутомерных формах. Хотя это явно не указано в приведенной выше формуле, такие формы входят в объем настоящего изобретения. Примеры таутомеров включают таутомеры кетон ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ↔ енол ($\text{CH}=\text{CHOH}$) или таутомеры амид ($\text{NHC}=\text{O}$) ↔ гидроксимиин ($\text{N}=\text{COH}$). Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные таутомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

В объем настоящего изобретения также входят пролекарственные формы соединений формулы I и их различные варианты и подгруппы.

Соединения, предлагаемые настоящим изобретением, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают связанные с познавательной способностью и негативные симптомы шизофрении, нарушения познавательной способности, связанные с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивность, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезнь Паркинсона и связанные с ней нарушения движения, болезнь Гентингтона, слабоумие, связанное с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера, возрастное ухудшение познавательной способности, слабое нарушение познавательной способности (СНП), привыкание к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушения сна и апатию.

Активность при любом из указанных выше терапевтических показаний или нарушений, разумеется, можно оценить путем проведения соответствующих клинических исследований по методикам, известным специалисту в соответствующей области техники применительно к конкретному показанию и/или, при проведении общих клинических исследований.

Для лечения заболеваний соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в эффективной суточной дозе и вводить в форме фармацевтической композиции.

Поэтому другим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Для приготовления фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, одно или большее количество соединений формулы I

или их фармацевтически приемлемых солей тщательно смешивают с фармацевтическим разбавителем или носителем по обычным фармацевтическим методикам приготовления смесей, известным опытным специалистам-практикам.

5 Подходящие разбавители и носители могут находиться в самых различных формах в зависимости от необходимого пути введения, например, перорального, ректального, парентерального или назального.

10 Фармацевтические композиции, содержащие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно, например, вводить перорально, парентерально, т. е. внутривенно, внутримышечно или подкожно, внутриболоочно, путем ингаляции или назально.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть твердыми или жидкими и могут, например, находиться в форме таблеток, пилюль, драже, желатиновых капсул, растворов, сиропов, жевательных резинок и т. п.

15 Для этого активный ингредиент можно смешать с инертным разбавителем или нетоксичным фармацевтически приемлемым носителем, таким как крахмал или лактоза. Эти фармацевтические композиции также необязательно могут содержать связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, агент, придающий
20 скользкость, такое как коллоидный диоксид кремния, подсластитель, такой как сахароза или сахарин, или окрашивающие агенты, или вкусовую добавку, такую как экстракт мяты перечной или метилсалицилат.

В объем настоящего изобретения также входят композиции, которые могут
25 высвобождать активное вещество регулируемым образом. Фармацевтические композиции, которые можно использовать для парентерального введения, находятся в обычной форме, такой как водные или масляные растворы или суспензии, обычно содержащиеся в ампулах, одноразовых шприцах, стеклянных или пластмассовых флаконах или контейнерах для вливания.

30 В дополнение к активному ингредиенту эти растворы или суспензии также необязательно могут содержать стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители, бактерицидные средства, такие как бензиловый спирт, антиоксиданты, такие как аскорбиновая

кислота или бисульфит натрия, хелатные реагенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота, буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования осмоляльности, такие как хлорид натрия или декстроза.

5 Эти фармацевтические формы готовят по методикам, которые стандартным образом используются фармацевтами.

10 Содержание активного ингредиента в фармацевтических композициях может находиться в широком диапазоне концентраций и зависит от множества факторов, таких как пол, возраст и состояние здоровья пациента, а также от методики введения. Это количество соединения формулы I в композициях, предназначенных для перорального введения, составляет не менее 0,5 мас.% и может достигать 80 мас.% в пересчете на полную массу композиции.

15 Согласно настоящему изобретению также было установлено, что соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить по отдельности или в комбинации с другими фармацевтически активными ингредиентами. Неограничивающими примерами таких дополнительных соединений, которые можно указать для применения в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются противовирусные средства, антиспастические средства (например, баклофен), противорвотные средства, противоманиакальные стабилизирующие 20 настороение средства, анальгетики (например, аспирин, ибупрофен, парацетамол), наркотические анальгетики, анестетики местного действия, опиоидные анальгетики, соли лития, антидепрессанты (например, миансерин, флуоксетин, тразодон), трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, дезипрамин), противосудорожные средства (например, вальпроевая 25 кислота, карбамазепин, фенитоин), антипсихотические средства (например, рисперидон, галоперидол), нейролептики, бензодиазепины (например, диазепам, клоназепам), фенотиазины (например, хлорпромазин), блокаторы кальциевых каналов, амфетамин, клонидин, лидокаин, мексилетин, капсаицин, кофеин, 30 кветиапин, антагонисты серотонина, β -блокаторы, противоаритмические средства, триптаны, производные продуктов, полученных из спорыньи, и амантадин.

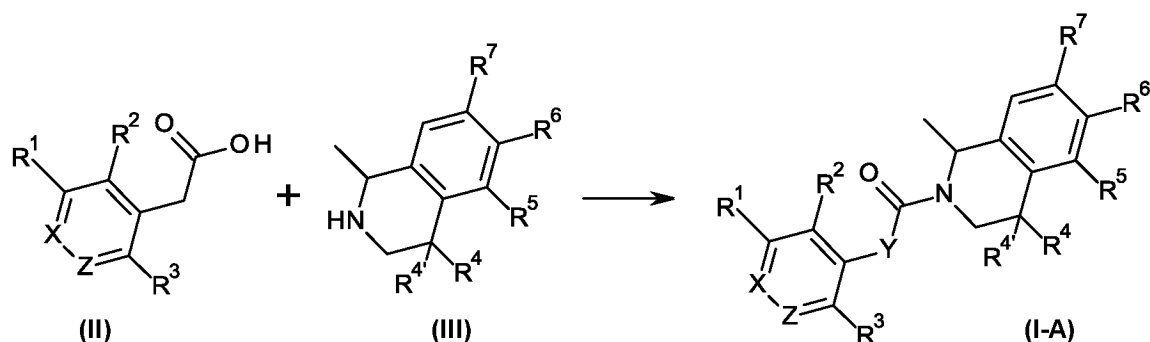
В композициях, предназначенных для парентерального введения, количество содержащегося соединения формулы I составляет не менее 0,5 мас.%

и может достигать 33 мас.% в пересчете на полную массу композиции. Для предпочтительных композиций, предназначенных для парентерального введения, разовая доза соединений формулы I находится в диапазоне, составляющем от 0,5 до 3000 мг.

5 Суточная доза соединения формулы I может находиться в широких пределах и обычно находится в диапазоне, составляющем от 0,5 до 3000 мг. Однако следует понимать, что по решению врача конкретные дозы можно менять в соответствии с конкретными случаями в зависимости от индивидуальных требований.

10 Соединения формулы I, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам, аналогичным обычно используемым, что известно специалисту в области синтетической органической химии.

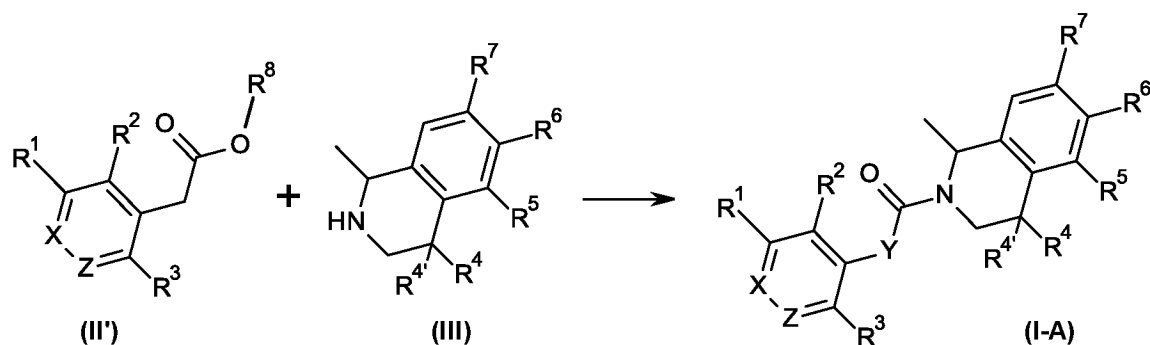
В одном варианте осуществления некоторые соединения общей формулы I-A (соединения формулы I, в которой Y обозначает CH₂) можно получить по реакции кислоты формулы II с амином формулы III (или соответствующей солью) по уравнению:



Эту реакцию можно провести в присутствии классических реагентов реакции сочетания, таких как производные бензотриазолила (BOP и т. п.) или производные урония (COMU® и т. п.), или других реагентов, известных специалисту в данной области техники, в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид или дихлорметан, при температуре, находящейся в диапазоне от 20 до 60°C.

25 Альтернативно, некоторые соединения формулы I-A (соединения формулы I, в которой Y обозначает CH₂ и в которой X обозначает азот) можно получить из соответствующего сложного алкилового эфира II', в котором R⁸ обозначает

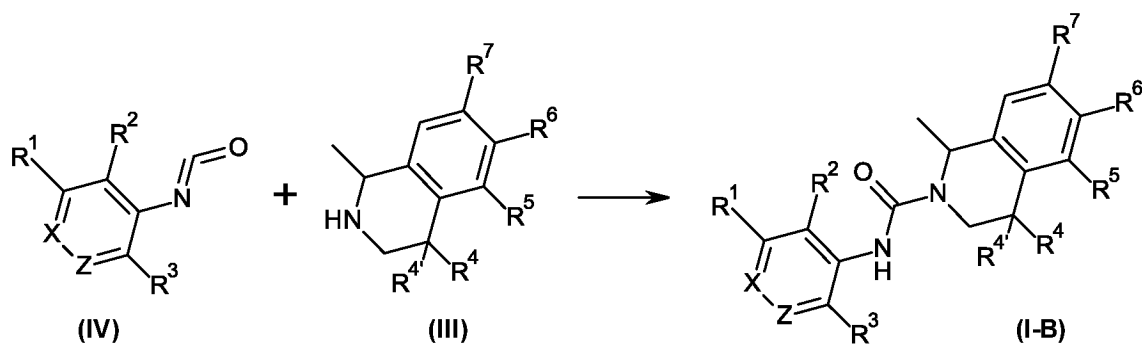
алкильную группу, с использованием амина формулы III (или соответствующей соли) в присутствии производного триалкилалюминия по уравнению:



Эту реакцию можно провести в растворителе, таком как дихлорметан, при комнатной температуре.

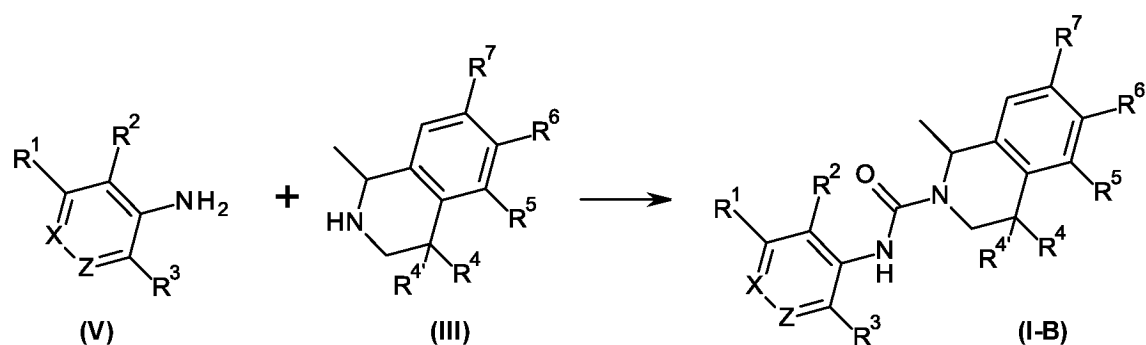
Соединения II' можно получить по методикам, аналогичным обычно используемым, что известно специалисту в области синтетической органической химии.

В другом варианте осуществления некоторые соединения общей формулы I-B (соединения формулы I, в которой Y обозначает NH) можно получить по реакции изоцианата формулы IV с амином формулы III (или соответствующей солью) по уравнению:



Эту реакцию можно провести в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан и тетрагидрофуран, при температуре, равной от 20 до 60°C.

Альтернативно, некоторые соединения формулы I-B можно получить по реакции анилина формулы V с амином формулы III (или соответствующей солью) по уравнению:



Эту реакцию можно провести с использованием трифосгена в присутствии основания, такого как триэтиламин, в полярном растворителе, таком как тетрагидрофуран, при 60°C.

5 Анилины формулы V имеются в продаже или их можно получить по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

Альтернативно, некоторые соединения, описываемые общей формулой I, можно получить путем превращения функциональной группы уже полученных аналогов соединений, описываемые общей формулой I (I-A, I-B), по
10 методикам, описанным в литературе или известным специалисту в данной области техники.

В частности, соединения формулы I, в которой R⁵ обозначает $-(CH_2)_n-NHR^{5a}$, n=1 и R^{5a} обозначает метилсульфонил, ацетил, метилкарбамоил или метоксикарбонил, можно получить из соединений VI, в которых R⁵ обозначает
15 $-(CH_2)_n-NH_2$ по любой методике, известной специалисту в данной области техники. Соединение VI, в котором R⁵ обозначает $-(CH_2)_n-NH_2$, можно получить по любой методике, известной специалисту в данной области техники, из промежуточного продукта VII, в котором R⁵ обозначает атом галогена, предпочтительно брома или йода.

20 Альтернативно, соединения формулы I, в которой R⁵ обозначает C₁-C₄-алкильную группу, замещенную гидроксигруппой или (метоксикарбонил)оксигруппой, можно получить из промежуточного продукта VIII, в котором R⁵ обозначает алкоксикарбонил, по методикам, известным специалисту в данной области техники. Промежуточный продукт VIII можно
25 получить из промежуточного продукта VII, в котором R⁵ обозначает атом галогена, предпочтительно брома или йода.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает $-\text{CONR}^{5b}R^{5c}$, можно получить по реакции сочетания из промежуточного продукта IX, в котором R^5 обозначает карбоксигруппу. Промежуточный продукт IX можно получить из промежуточного продукта VIII, в котором R^5 обозначает алкоксикарбонил, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает C_1 - C_4 -алкильную группу, замещенную метилсульфанилом или метилсульфонилом, можно получить из соединения формулы I, в которой R^5 обозначает C_1 - C_4 -алкильную группу, замещенную гидроксигруппой, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает $-\text{S(O)}_nR^{5d}$, $n=1$ или 2 и R^{5d} обозначает C_1 - C_4 -алкил, можно получить путем окисления промежуточного продукта X, в котором R^5 обозначает SR^{5d} , R^{5d} обладает таким же определением, как приведенное выше, по любой методике, известной специалисту в данной области техники. Промежуточный продукт X, в котором R^5 обозначает SR^{5d} , можно получить из промежуточного продукта VII, в котором R^5 обозначает атом галогена, предпочтительно брома или йода.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает $-\text{SO}_2R^{5d}$ и R^{5d} обозначает аминогруппу, замещенный или незамещенный пирролидинил; или R^{5d} обозначает C_1 - C_4 -алкил, замещенный замещенным или незамещенным пиридином, замещенным или незамещенным 1,2-оксазолилом или замещенным или незамещенным тетрагидро-2Н-пиранилом; или R^{5d} обозначает аминогруппу, моно- или дизамещенную C_1 - C_4 -алкилом, необязательно замещенным фтором, цианогруппу, или замещенный или незамещенный триазолил, можно получить по реакции промежуточного продукта XI, в котором R^5 обозначает сульфидат натрия, с первичным или вторичным амином в присутствии N-бромсукцинимид; или с алкилбромидом в полярном растворителе, таком как диметилсульфоксид. Промежуточный продукт XI, в котором R^5 обозначает сульфидат натрия, можно получить по реакции сочетания из промежуточного продукта VII, в котором R^5 обозначает атом галогена,

предпочтительно брома или йода, в присутствии метабисульфита натрия, тетрабутиламмонийбромид, соли палладия, предпочтительно ацетата палладия(II), 1,10-фенантролина и трифенилфосфина в полярном растворителе, таком как тетрагидрофуран.

5 Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает замещенный или незамещенный гетероцикл, такой как 1,2-оксазол-4-ил, можно получить по реакции сочетания типа Судзуки из промежуточного продукта VII, в котором R^5 обозначает атом галогена, предпочтительно брома или йода, в присутствии соответствующей бороновой кислоты или ее эфира, соли палладия, такой как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), и основания, такого как карбонат калия, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

15 Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает аминогруппу, можно получить по реакции сочетания промежуточного продукта VII, в котором R^5 обозначает атом галогена, предпочтительно брома, с азидом натрия в присутствии соли меди, такой как йодид меди, в присутствии основания, такого как фосфат калия, в полярном растворителе, таком как N,N-диметилформамид; или по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

20 Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 или R^7 обозначает $-(CH_2)_n-NHR^{5a}$, $n=0$ и R^{5a} обозначает метилсульфонил, можно получить из соединений формулы I, в которой R^5 или R^7 обозначает аминогруппу, по любой методике, известной специалисту в данной области техники. Альтернативно, такие соединения можно получить из промежуточного продукта VII, в котором R^5 обозначает атом галогена, предпочтительно йода или брома. Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает $-(CH_2)_n-NHR^{5a}$, $n=2$ и R^{5a} обозначает метилсульфонил, можно получить из промежуточного продукта XII, в котором R^5 обозначает CH_2-X , где X обозначает галоген, предпочтительно бром, по любым методикам, известным специалисту в данной области техники.

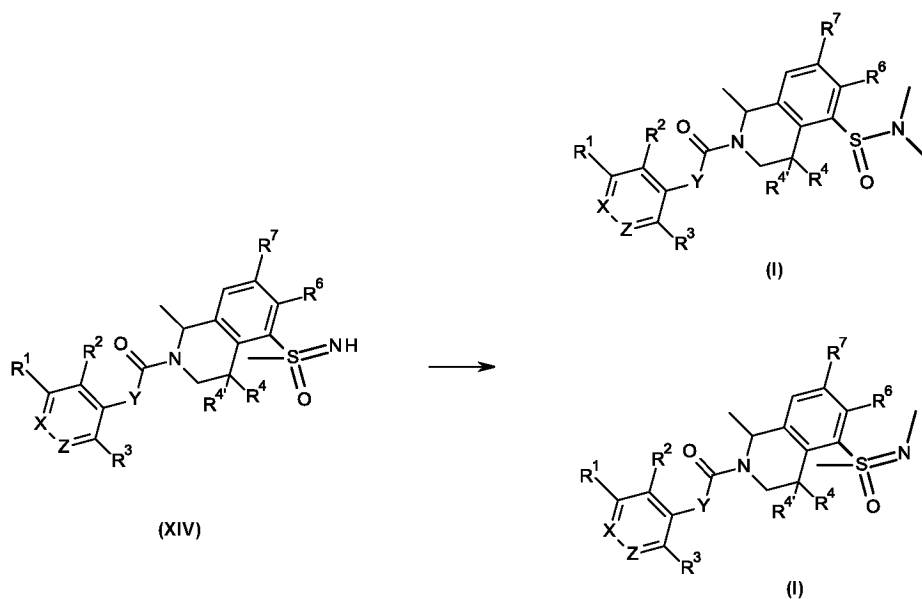
25 Промежуточный продукт XII можно получить из соединения формулы I, в которой R^5 обозначает C_1 - C_4 -алкильную группу, замещенную гидроксигруппой.

30

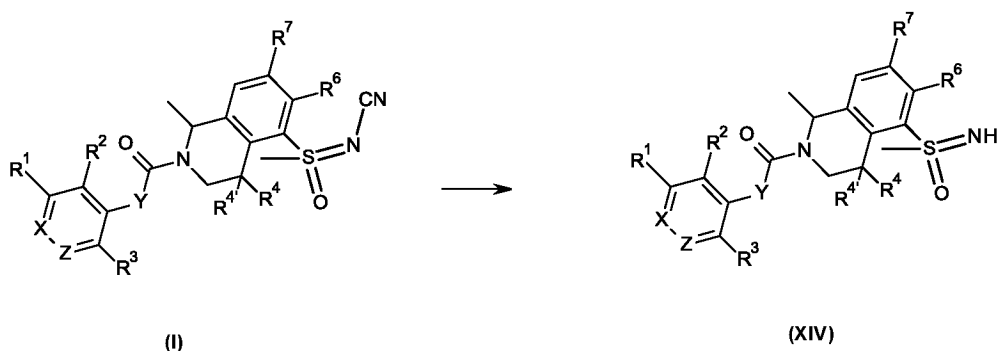
Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает замещенный или незамещенный гетероцикл, такой как 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил, можно получить путем превращения промежуточного продукта XIII, в котором R^5 обозначает альдегидную группу, по любой методике, известной специалисту в данной области техники. Промежуточный продукт XIII можно получить путем окисления соединения формулы I, в которой R^5 обозначает метильную группу, замещенную гидроксигруппой.

Альтернативно, соединения формулы I и промежуточные продукты III (раздел B.12), в которых R^5 обозначает C_1 - C_4 -алкильную группу, замещенную 1-гидроксиэтилом или 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтилом, можно получить из промежуточного продукта XIII, в котором R^5 обозначает альдегидную группу, с использованием реагентов - алкилпроизводных металлов или (трифторметил)триметилсилана в присутствии фторида цезия, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в полярном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при высокой температуре, такой как равная $75^{\circ}C$; или по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает (диметиламино)сульфинил, можно получить по реакции промежуточного продукта XIV с метилирующим реагентом, таким как йодметан, в растворителе, таком как ацетонитрил, при комнатной температуре. Соединения формулы I, в которой R^5 обозначает N,S-диметилсульфонимидоил, можно получить по реакции такого же промежуточного продукта XIV с формальдегидом и муравьиной кислотой при высокой температуре, такой как равная $70^{\circ}C$, по уравнению:

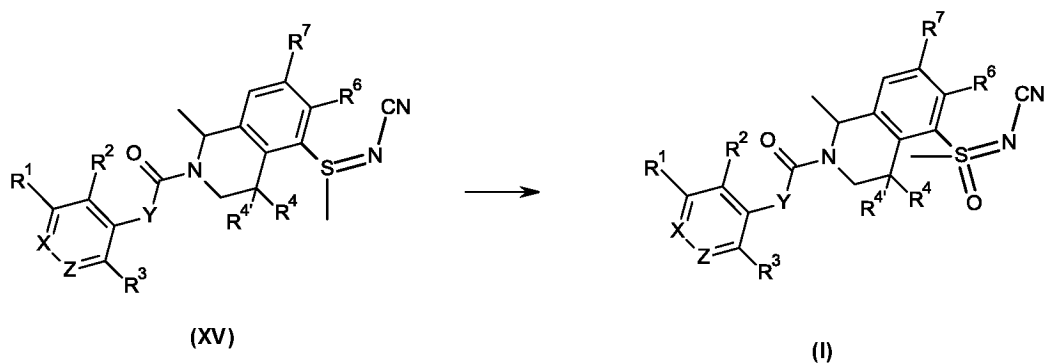


Промежуточный продукт XIV можно получить путем децианирования соединения формулы I, в которой R⁵ обозначает (метил)оксидо-λ⁶-сульфанилиденцианамид, по уравнению:



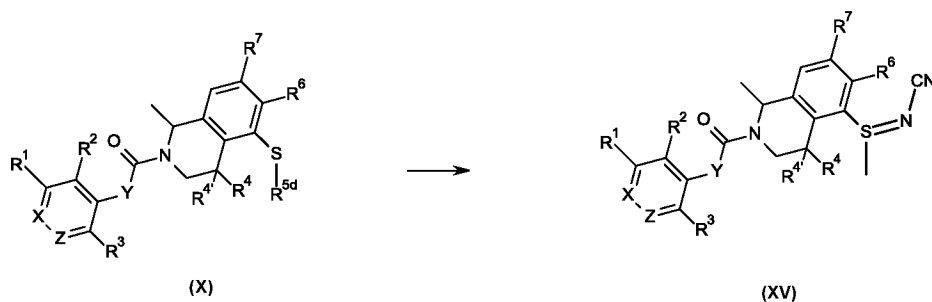
Эту реакцию можно провести в присутствии водного раствора серной кислоты при 100°C.

Альтернативно, соединение формулы I, в которой R⁵ обозначает (метил)оксидо-λ⁶-сульфанилиденцианамид, можно получить путем окисления промежуточного продукта XV, в котором R⁵ обозначает метилсульфанилиденцианамид, по уравнению:



Эту реакцию можно провести в присутствии окислительного реагента, такого как м-ХПБК (мета-хлорпероксибензойная кислота) в присутствии основания, такого как карбонат калия, в полярном растворителе, таком как этанол, при комнатной температуре.

Промежуточный продукт XV можно получить по реакции промежуточного продукта X, в котором R^5 обозначает SR^{5d} , R^{5d} обозначает метильную группу, по уравнению:



Эту реакцию можно провести с использованием цианамида в присутствии N-бромсукцинимиды и основания, такого как трет-бутоксид калия, в полярном растворителе, таком как метанол, при комнатной температуре.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает гетероцикл, такой как (1-оксидотетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-илиден)аминогруппа, можно получить по реакции сочетания промежуточного продукта VII, в котором R^5 обозначает галоген, предпочтительно бром или йод, с сульфоксимином в присутствии соли палладия, такой как ацетат палладия(II), фосфина, такого как бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, и основания, такого как карбонат цезия.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает $-(CH_2)_n-$
 R^{5e} , $n = 1$, R^{5e} обозначает (диалкилоксидосульфанилиден)амин, можно получить
из промежуточного продукта XII, в котором R^5 обозначает CH_2-X , где X
обозначает галоген, предпочтительно бром или йод, по любым методикам,
известным специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^5 обозначает 1,1-
дифтор-2-гидроксиэтил, можно получить путем восстановления промежуточного
продукта XXVIII, в котором R^5 обозначает алкил-2,2-дифторацетат, по
методикам, известным специалисту в данной области техники. Промежуточный
продукт XXVIII можно получить по реакции сочетания промежуточного
продукта VII, в котором R^5 обозначает галоген, предпочтительно йод, с
алкилбромдифторацетатом в присутствии меди. Альтернативно, соединения
формулы I, в которой R^5 обозначает 1,2,3-триазол-4-ил, можно получить путем
конденсации промежуточного продукта XXIX, в котором R^5 обозначает алкин, с
азидом натрия по методикам, известным специалисту в данной области техники.
Промежуточный продукт XXIX можно получить по реакции сочетания
промежуточного продукта VII, в котором R^5 обозначает галоген,
предпочтительно бром или йод, с алкином в присутствии соли меди, такой как
йодид меди(I), соли палладия, такой как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0),
и основания, такого как триэтиламин.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^2 или R^9 обозначает
гидроксиметил, можно получить путем восстановления промежуточного
продукта XVI, в котором R^2 или R^9 обозначает алкоксикарбонил, по любой
методике, известной специалисту в данной области техники.

Промежуточный продукт XVI можно получить из промежуточного
продукта XVII, в котором R^2 или R^9 обозначает галоген, предпочтительно йод,
по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^2 обозначает
алкилкарбамоил, можно получить по реакции сочетания промежуточного
продукта XVIII, в котором R^2 обозначает карбоксигруппу, с амином по любой

методике, известной специалисту в данной области техники. Промежуточный продукт XVIII можно получить путем гидролиза промежуточного продукта XVI.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^2 или R^9 обозначает группу формулы $-CH_2NHR^{2a}$ или $-CH_2NHR^{9'}$, в которой R^{2a} выбран из группы, включающей ацетил или метилсульфонил, и $R^{9'}$ выбран из группы, включающей ацетил, метоксикарбонил или метилсульфонил, можно получить из соединения формулы I, в которой R^2 или R^9 обозначает цианогруппу, по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

Соединения формулы I, в которой R^2 или R^9 обозначает цианогруппу, можно получить путем проводимой с использованием палладия реакции сочетания промежуточного продукта XVII с цианидом цинка или по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^2 обозначает $-NHR^{2a}$, где R^{2a} обладает таким же определением, как приведенное выше, можно получить из промежуточного продукта XIX, в котором R^2 обозначает аминогруппу, по любой методике, известной специалисту в данной области техники. Промежуточный продукт XIX можно получить путем восстановления промежуточного продукта XX, в котором R^2 обозначает нитрогруппу, по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^1 , R^2 или R^9 обозначает метилсульфонил или метилсульфинил, можно получить путем окисления соединения формулы I, в которой R^1 , R^2 или R^9 обозначает метилсульфанил, по любой методике, известной специалисту в данной области техники. Соединения формулы I, в которой R^1 , R^2 или R^9 обозначает метилсульфанил, можно получить путем проводимой с использованием палладия реакции сочетания промежуточного продукта XVII с тиометоксидом натрия или по любой методике, известной специалисту в данной области техники. Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^1 , R^2 или R^9 обозначает метилсульфанил, можно получить из промежуточного продукта XVII по реакции обмена металл-галоген и последующей реакции замещения с использованием диметилдисульфида.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^1 обозначает (метилсульфонил)аминогруппу, можно получить по реакции сочетания промежуточного продукта XVII, в котором R^1 обозначает галоген, предпочтительно бром или йод, с метансульфонамидом в присутствии соли меди, такой как йодид меди (I), в присутствии основания, такого как фосфат калия, в полярном растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^2 обозначает гетероцикл, такой как 1H-пиразол-4-ил, можно получить по реакции сочетания типа Судзуки из промежуточного продукта XVII, в котором R^2 обозначает атом галогена, предпочтительно брома или йода, в присутствии соответствующей бороновой кислоты и соли палладия, такой как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^2 обозначает группу формулы $-CH_2R^{2a}$ и R^{2a} выбран из группы, включающей ацетил или метилсульфонил, можно получить по любой методике, известной специалисту в данной области техники, из соединений формулы I, в которой R^2 обозначает гидроксиметил.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^1 и R^2 связаны друг с другом и вместе с соседней ароматической группой образуют бицикл и в которой R^{2b} обозначает алкилсульфонил, можно получить по реакции соединения формулы I, в которой R^{2b} обозначает водород, с алкилсульфонилхлоридом по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^4 и $R^{4'}$ вместе образуют карбонильную группу, можно получить путем окисления соединений формулы I, в которой R^4 обозначает гидроксигруппу, с использованием окислительного реагента, такого как перйодинан Десса-Мартина, или по любой другой методике, известной специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^4 обозначает метоксигруппу, можно получить путем метилирования соединений формулы I, в

которой R^4 обозначает гидроксигруппу, с использованием основания, такого как гидрид натрия, и алкилирующего реагента, такого как метилиодид, или по любой другой методике, известной специалисту в данной области техники.

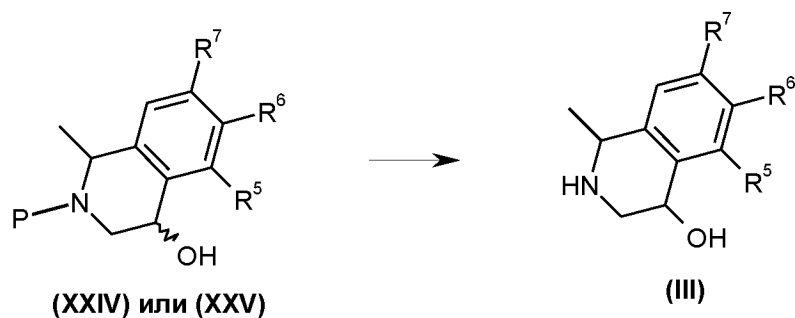
Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^4 обозначает (метоксикарбонил)оксигруппу или (метилкарбамоил)оксигруппу, можно получить путем алкилирования соединений формулы I, в которой R^4 обозначает гидроксигруппу, с использованием основания, такого как дийодпропиламин, и алкилирующего реагента по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы I, в которой R^4 обозначает метилсульфонил, можно получить путем окисления промежуточного продукта XXI, в котором R^4 обозначает метилсульфанил, по любой методике, известной специалисту в данной области техники. Промежуточный продукт XXI можно получить по реакции замещения соединений формулы I, в которой R^4 обозначает гидроксигруппу, по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

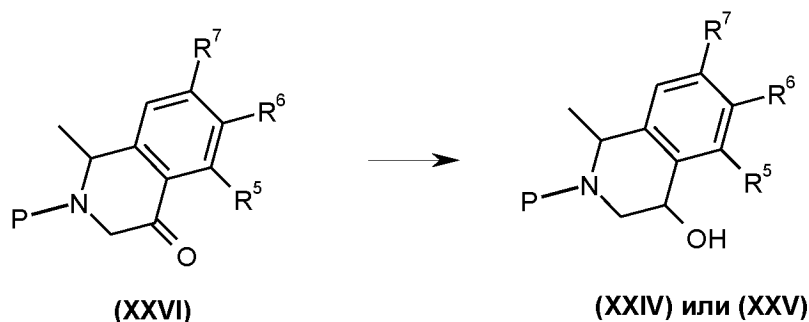
Кислоты формулы II можно получить путем превращения функциональной группы по методикам, описанным в литературе или известным специалисту в данной области техники. В частности, их можно получить путем гидролиза соответствующих цианидов формулы XXII или сложных алкиловых эфиров формулы XXIII. Цианиды или сложные алкиловые эфиры можно получить по классическим методикам, описанным в литературе или известным специалисту в данной области техники.

Амины формулы III имеются в продаже или их можно получить путем классических превращений функциональных групп по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Некоторые амины формулы III, в которой R^4 или $R^{4'}$ обозначает гидроксигруппу, можно получить путем удаления защитной группы из защищенных по атому N промежуточных продуктов формулы XXIV или XXV, в которой R обозначает защитную группу, такую как п-толуолсульфонильная группа, по уравнению:



Эту реакцию можно провести с использованием классических реагентов для удаления защитных групп, таких как натрий в жидком аммиаке, в полярном растворителе, таком как тетрагидрофуран. Промежуточные продукты формулы XXIV или XXV можно получить путем энантиоселективного восстановления промежуточного продукта формулы XXVI, в которой R⁴ и R^{4'} вместе образуют кетогруппу, по уравнению:



Эту реакцию можно провести с использованием хирального восстановительного реагента, такого как производное оксазаборолидинборана, в полярном растворителе, таком как тетрагидрофуран. Промежуточный продукт формулы XXVI можно получить путем циклизации промежуточного продукта XXVII, например, с использованием реакции типа Фриделя-Крафтса или по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

Промежуточный продукт XXVII можно получить путем превращений функциональных групп по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры иллюстрируют возможности синтеза соединений, описываемых формулой (I). Они приведены только для иллюстративных целей и не предназначены для какого-либо ограничения настоящего изобретения и их не следует рассматривать, как каким-либо образом ограничивающие настоящее изобретение. Специалистам в данной области

техники следует понимать, что возможны стандартные изменения и модификации приведенные ниже примеров без выхода за пределы сущности или объема настоящего изобретения.

5 Все реакции, в которых использовали реагенты, чувствительные к воздействию воздуха или влаги, проводили в атмосфере азота или аргона с использованием высушенных растворителей и стеклянной посуды.

10 Эксперименты, для которых необходимо микроволновое излучение, проводили в микроволновой печи Biotage Initiator Sixty с обновленным рабочим программным обеспечением Version 2.0. Эксперименты проводили так, чтобы установить необходимую температуру как можно быстрее (максимальная мощность излучения: 400 Вт, без наружного охлаждения).

15 Имеющиеся в продаже растворители и реагенты обычно использовали без дополнительной очистки, включая безводные растворители, когда это являлось целесообразным (обычно продукты Sure-SealTM, выпускающиеся фирмой Aldrich Chemical Company, или AcroSealTM, выпускающиеся фирмой ACROS Organics). Обычно за протеканием реакций следили с помощью тонкослойной хроматографии, ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или масс-спектрометрии.

20 Анализы с помощью ВЭЖХ проводили с использованием системы для ВЭЖХ Agilent 1100 series с колонкой Waters XBridge MS C18, 5 мкм, 150×4,6 мм. Градиентный режим начинался от 100% растворителя А (раствор вода/АЦН/формиат аммония состава 85/5/10 (об./об./об.)) до 100% растворителя В (раствор вода/АЦН/формиат аммония 5/85/10 (об./об./об.)) за 6 мин с выдерживанием при 100% В в течение 5 мин. Скорость потока устанавливали 25 равной 8 мл/мин в течение 6 мин, затем увеличивали до 3 мл/мин за 2 мин с выдерживанием при 3 мл/мин в течение 3 мин. Деление пробы 1/25 использовали непосредственно перед источником ИАД (ионизация при атмосферном давлении). Хроматографию проводили при 45°C. Раствор формиата аммония (рН~8,5) готовили путем растворения формиата аммония (630 мг) в 30 воде (1 л) с добавлением 30% гидроксида аммония (500 мкл).

Масс-спектрометрические исследования в режиме ЖХ-МС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия) проводили следующим образом:

- Для проведения элюирования в кислой среде при анализе использовали следующие методики:

1. Методика А = Для анализа с помощью ЖХ-МС использовали масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой QDA Waters. Этот спектрометр снабжен источником ИЭР (ионизация электрораспылением) и UPLC Acquity Hclass с детектором с диодной матрицей (от 210 до 400 нм). Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 50 до 1000 m/z, в режиме положительных ионов и при элюировании в кислой среде. Разделение с использованием обращенной фазы проводили при 45°C с использованием колонки Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм (2,1×50 мм) для элюирования в кислой среде. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием воды (растворитель А), АЦН (растворитель В), смеси вода/ацетонитрил/0,5% муравьиная кислота (растворитель С). ВЭЖХ, скорость потока: от 0,6 до 0,7 мл/мин, инжестируемый объем: 1 мкл. Полнопоточный режим в МС.

2. Методика В = Для анализа с помощью ЖХ-МС использовали масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой SQD Waters. Этот спектрометр снабжен источником ИЭР и UPLC Waters с детектором с диодной матрицей (от 210 до 400 нм).

Параметры МС: Напряжение на капилляре ИЭР равно 3,0 кВ. Напряжение на конусе и экстракторе равно 25 и 2 В соответственно. Температура блока источника равна 130°C. Температура десольватации равна 370°C. Скорость потока газа на конусе равна 120 л/ч (азот). Скорость потока десольватирующего газа равна 800 л/ч. Напряжение на умножителе равно 470 В. Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 50 до 750 m/z, в режиме положительных и отрицательных ионов.

Параметры ЖХ: Разделение с использованием обращенной фазы проводили при 45°C с использованием колонки Acquity UPLC HSS T3 C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм). Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием 0,5 мл/л муравьиной кислоты в смеси АЦН/вода состава 5/95 (pH~3) (растворитель А1), 0,375 мл/л муравьиной кислоты в АЦН (растворитель В1). ВЭЖХ, скорость потока: от 0,4 до 0,5 мл/мин, инжестируемый объем: 0,4 мкл. Полнопоточный режим в МС.

- Для проведения элюирования в щелочной среде при анализе использовали следующие методики:

3. Методика С = Для анализа с помощью ЖХ-МС использовали масс-спектрометр с тремя квадрупольными линзами QM Waters. Этот спектрометр снабжен источником ИЭР и насосом для подачи четырех компонентов для ВЭЖХ Waters 2795 с детектором с диодной матрицей (от 210 до 400 нм).

- 5 Параметры МС: Напряжение на капилляре ИЭР равно 2,8 кВ. Напряжение на конусе и экстракторе равно 30 и 2 В соответственно. Температура блока источника равна 120°C. Температура десольватации равна 320°C. Скорость потока газа на конусе равна 120 л/ч (азот). Скорость потока десольватирующего газа равна 550 л/ч. Напряжение на умножителе равно 600 В. Сбор данных
- 10 проводили в режиме полного сканирования в МС от 50 до 750 m/z, в режиме положительных ионов при элюировании в кислой среде и в режиме положительных и отрицательных ионов при элюировании в щелочной среде. Параметры ЖХ: Разделение с использованием обращенной фазы проводили при 45°C с использованием колонки Waters XBridge MS C18 (3,5 мкм, 100×4,6 мм)
- 15 для элюирования в щелочной среде. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием воды (растворитель А), АЦН (растворитель В), 630 мг/л формиата аммония в воде + 500 мкл/л 30% NH₄ОН (растворитель D) (рН~8,5). ВЭЖХ, скорость потока: от 8 до 3 мл/мин, инжестируемый объем: 5 мкл. Отношение деления потока для МС устанавливали равным +/-150 мкл.
- 20 Некоторые реакционные смеси можно обработать с использованием картриджей для разделения фаз Isolute® (выпускающихся фирмой Biotage), кислых колонок или картриджей для ТФЭ (твёрдофазная экстракция) с поглощением и высвобождением. Неочищенные вещества можно очистить с помощью хроматографии с нормальной фазой, хроматографии с обращенной
- 25 фазой (в кислой или щелочной среде), хирального разделения или перекристаллизации.

Обычную хроматографию с обращенной фазой проводили с использованием колонок с силикагелем (силикагель 100:200 меш или колонки Puriflash®-50SINC-JP, выпускающиеся фирмой Interchim).

- 30 Препаративную хроматографию с обращенной фазой проводили следующим образом:

- Очистка с помощью ЖХ-МС (щелочная среда, препаративная ЖХ-МС)

Очистку с помощью ЖХ-МС проводили с использованием масс-спектрометра с тремя квадрупольными линзами SQD или QM Waters. Этот спектрометр снабжен источником ИЭР и насосом для подачи четырех компонентов для препаративной ЖХ Waters с детектором с диодной матрицей (от 210 до 400 нм).

Параметры МС: Напряжение на капилляре ИЭР равно 3 кВ. Напряжение на конусе и экстракторе равно 10 В. Температура блока источника равна 120°C. Температура десольватации равна 300°C. Скорость потока газа на конусе равна 30 л/ч (азот). Скорость потока десольватирующего газа равна 650 л/ч.

Напряжение на умножителе равно 600 В. Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 100 до 700 m/z, в режиме положительных ионов при элюировании в кислой среде или в щелочной среде.

Параметры ЖХ: Разделение с использованием обращенной фазы проводили при КТ с использованием колонки Sunfire prep OBD C18 (5 мкм, 30×50 мм) для элюирования в кислой среде и колонки XBridge prep OBD C18 (5 мкм, 30×50 мм) для элюирования в щелочной среде. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием воды (растворитель А), АЦН (растворитель В), смеси вода/АЦН/ТФК состава 49,5/49,5/1, об./об./об. (растворитель С) (рН~1), 8 г/л бикарбоната аммония в воде + 500 мкл/л 30% NH₄ОН (растворитель D) (рН~8,5). ВЭЖХ, скорость потока: от 35 до 60 мл/мин, инжестируемый объем: 1 мл. Отношение деления потока для МС устанавливали равным +/- 1/6000.

- Стандартную хроматографию с обращенной фазой в кислой или щелочной среде (кислая или щелочная среда, стандартная ЖХ) проводили при КТ на колонке Kromasil C18 (10 мкм, 8×19 см) для элюирования в кислой или нейтральной среде и на колонке Kromasil Eternity или Eternity XT (10 мкм, 8×14 см) для элюирования в щелочной среде. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием воды (растворитель А), АЦН (растворитель В), смеси вода/ТФК состава 98/2 (об./об.) (рН~1) или смеси вода/NH₄ОН состава 99,5/0,5 (об./об.) (рН~10) (растворитель С).

Программа градиентного режима в кислой среде "40-70"

Время (мин)	А (%)	В (%)	С (%)	Скорость потока (мл/мин)
0	55	40	5	180
4	55	40	5	180
14	25	70	5	180

Время (мин)	A (%)	B (%)	C (%)	Скорость потока (мл/мин)
14,2	0	95	5	180
20	0	95	5	180
20,1	55	40	5	180
25	55	40	5	180

Программа градиентного режима в щелочной среде "20-50"

Время (мин)	A (%)	B (%)	C (%)	Скорость потока (мл/мин)
0	75	20	5	180
4	75	20	5	180
14	45	50	5	180
14,2	0	95	5	180
20	0	95	5	180
20,1	75	20	5	180
25	75	20	5	180

Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что при
5 использованием разных условий анализа с помощью ЖХМС можно получить
разные значения времен удерживания (ВУ).

Разделения с помощью препаративной хиральной хроматографии
проводили на приборе для проведения хроматографии, использующем жидкую
фазу, или на приборе для проведения надкритической жидкостной
10 хроматографии с использованием различных смесей низших спиртов и C₅-C₈-
линейных, разветвленных или циклических алканов при 360 мл/мин. Смеси
растворителей, а также колонки описаны в отдельных методиках.

Перед проведением окончательных анализов и биологических
исследований продуктов их обычно сушили в вакууме.

15 Спектры ЯМР (ядерный магнитный резонанс) снимали на спектрометре
ЯМР BRUKER AVANCE, 400 МГц, снабженном рабочей станцией Linux,
использующей программное обеспечение XWIN NMR 3,5, и измерительным
датчиком 5 мм с обратной геометрией ¹H/BB, или на спектрометре ЯМР
BRUKER DRX 400, снабженном SG Fuel, использующей программное
20 обеспечение XWIN NMR 2.6 и тройным измерительным датчиком 5 мм с
обратной геометрией ¹H/¹³C/¹⁹F. Соединение исследовали в растворе в d₆-
диметилсульфоксиде (или d₃-хлороформе) при температуре датчика, равной 300
К, и при концентрации, равной 10 мг/мл. Прибор фиксировали на сигнал
дейтерия d₆-диметилсульфоксида (или d₃-хлороформа). Химические сдвиги

приведены в част./млн в слабопольную сторону от ТМС (тетраметилсилан), использующегося в качестве внутреннего стандарта.

Аббревиатуры/многократно использовавшиеся реагенты

- АЦН: ацетонитрил
- 5 АсОН: уксусная кислота
- БИНАФ: (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
- ВОР: (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат
- рассол: насыщенный водный раствор хлорида натрия
- 10 t-BuONO: трет-бутилнитрит
- CBS: катализатор Кори-Бакши-Шибата
- COMU: (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбенийгексафторфосфат
- dba: дибензилиденацетонат
- 15 ДХМ: дихлорметан
- ДИПЭА: диизопропилэтиламин
- ДМАП: 4-(диметиламино)пиридин
- ДМФ: N,N-диметилформамид
- ДМСО: диметилсульфоксид
- 20 dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
- ЭР⁺: ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов
- EtOH: этанол
- Et₂O: диэтиловый эфир
- EtOAc: этилацетат
- 25 ч: час(ы)
- HCl: хлористоводородная кислота
- K₂CO₃: карбонат калия
- ЖХ: жидкостная хроматография
- ЖХМС: жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
- 30 MeOH: метанол
- MgSO₄: сульфат магния
- МИДК: N-метилиминодиуксусная кислота
- мин: минута (минуты)

NaOH: гидроксид натрия

Na₂SO₄: сульфат натрия

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

PdCl₂(dppf): [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

5 Pd₂(dba)₃: трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)

iPrOH: изопропанол

ПТСК: п-толуолсульфоновая кислота

КТ: комнатная температура

ТЭА: триэтиламин

10 ТГФ: тетрагидрофуран

ТСХ: тонкослойная хроматография

цАМФ: циклический аденозинмонофосфат

ЕС_{20/50}: концентрация, при которой обеспечивается 20%/50% от максимального значения ответа

15 E_{отн}: относительная эффективность

НЕРЕС: 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота

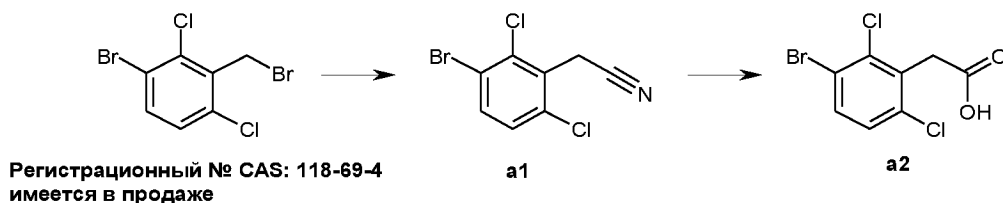
ОФРВ: однородная флуоресценция с разрешением по времени

ИБМК: 3-изобутил-1-метилксантин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

20 А. Синтез кислот формулы II или их соответствующих метиловых эфиров.

А.1. Синтез (3-бром-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а2.



А.1.1. Синтез (3-бром-2,6-дихлорфенил)ацетонитрила а1.

К раствору 1-бром-3-(бромметил)-2,4-дихлорбензола (имеется в продаже,
25 15 г, 44,66 ммоль) в АЦН (250 мл) добавляли триметилсилилцианид (7 г, 71,2 ммоль) и тетрабутиламмонийфторид (18,5 г, 71,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 5% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 10 г (3-бром-2,6-
30 дихлорфенил)ацетонитрила а1.

Выход: 80%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,87 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,27 (s, 2H).

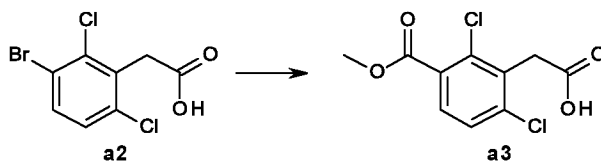
А.1.2. Синтез (3-бром-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а2.

5 Раствор (3-бром-2,6-дихлорфенил)ацетонитрила а1 (10 г, 38 ммоль) в смеси концентрированная серная кислота/вода (120 мл, 1:1) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и выливали в воду со льдом. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили и получали 10 г (3-бром-2,6-дихлорфенил)уксусной
10 кислоты а2.

Выход: 92%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,75 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 3,97 (s, 2H).

А.2. Синтез [2,6-дихлор-3-(метоксикарбонил)фенил]уксусной кислоты а3.



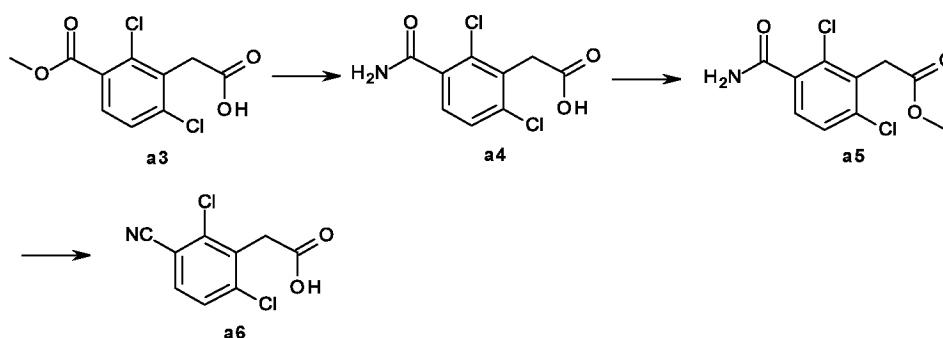
15 К раствору (3-бром-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а2 (2,3 г, 8,1 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли ТЭА (1,6 г, 16,24 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,59 г, 0,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в атмосфере монооксида углерода в течение 8 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и
20 остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 40% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 1,5 г [2,6-дихлор-3-(метоксикарбонил)фенил]уксусной кислоты а3.

Выход: 70%.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,81 (s, 1H), 7,78 – 7,59 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

[2,6-Дихлор-4-(метоксикарбонил)фенил]уксусную кислоту а3b можно синтезировать по методике, аналогичной методике, описанной выше, с использованием (4-бром-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты.

А.3. Синтез (2,6-дихлор-3-цианофенил)уксусной кислоты аб.



А.3.1. Синтез (3-карбамоил-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а4.

Раствор [2,6-дихлор-3-(метоксикарбонил)фенил]уксусной кислоты а3 (1,5 г, 5,7 ммоль) в метанольном растворе аммиака (40 мл) нагревали в стальном автоклаве при 120°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме и получали 1 г (3-карбамоил-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а4.

Выход: 71% (неочищенная).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 4,9 Гц, 2H).

А.3.2. Синтез метил-(3-карбамоил-2,6-дихлорфенил)ацетата а5.

При 0°C ТЭА (0,81 г, 8 ммоль) добавляли к раствору (3-карбамоил-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а4 (1 г, 4 ммоль) в ДХМ (50 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли метилхлорформиат (0,8 г, 8,8 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до КТ и ее перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем добавляли EtOAc. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 0,7 г метил-(3-карбамоил-2,6-дихлорфенил)ацетата а5.

Выход: 66%.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

А.3.3. Синтез (2,6-дихлор-3-цианофенил)уксусной кислоты а6.

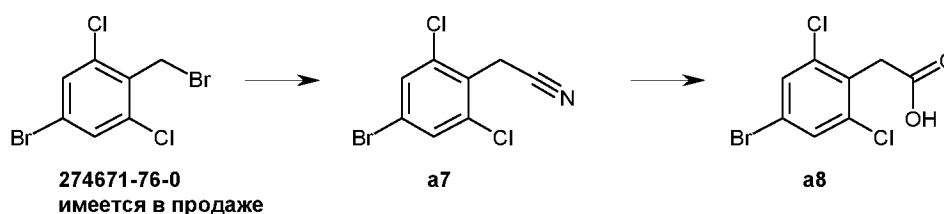
К раствору метил-(3-карбамоил-2,6-дихлорфенил)ацетата а5 (0,7 г, 2,83 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C добавляли ТЭА (2,8 г, 28,34 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (2,9 г, 14,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (10 мл), затем добавляли 5 н. водный раствор NaOH (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Водный слой подкисляли разбавленным водным раствором HCl. Соединение экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 0,5 г (2,6-дихлор-3-цианофенил)уксусной кислоты аб.

Выход: 77% (неочищенная).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,95 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H).

А.4. Синтез (4-бром-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а8.



А.4.1. Синтез (4-бром-2,6-дихлорфенил)ацетонитрила а7.

К раствору 5-бром-2-(бромметил)-1,3-дихлорбензола (имеется в продаже, 15 г, 47,6 ммоль) в АЦН (150 мл) при 0°C добавляли триметилсилилцианид (9 мл, 71,4 ммоль) и тетрабутиламмонийфторид (18,63 г, 71,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 15% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 11,7 г (4-бром-2,6-дихлорфенил)ацетонитрила а7.

Выход: 93%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (s, 2H), 4,16 (s, 2H).

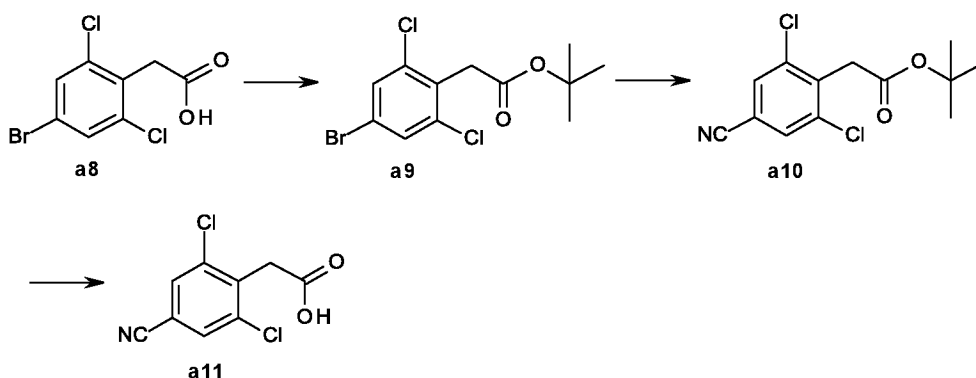
А.4.2. Синтез (4-бром-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а8.

Концентрированную серную кислоту (50 мл) при 0°C по каплям добавляли к раствору (4-бром-2,6-дихлорфенил)ацетонитрила а7 (10 г, 38 ммоль) в воде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем нагревали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и соединение экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток трижды растирали с Et₂O и получали 7,29 г (4-бром-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а8.

Выход: 66%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,77 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 3,85 (s, 2H).

А.5. Синтез (2,6-дихлор-4-цианофенил)уксусной кислоты а11.



5 А.5.1. Синтез трет-бутил-(4-бром-2,6-дихлорфенил)ацетата а9.

К раствору (4-бром-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а8 (7,2 г, 25,26 ммоль) в трет-бутаноле (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (8,7 мл, 37,89 ммоль) и ДМАП (0,31 г, 2,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч, концентрировали в вакууме и реакцию останавливали 2 н. водным раствором HCl. Соединение экстрагировали с помощью EtOAc.

Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 10% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 7,02 г трет-бутил-(4-бром-2,6-дихлорфенил)ацетата а9.

15 Выход: 82%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,81 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

А.5.2. Синтез трет-бутил-(2,6-дихлор-4-цианофенил)ацетата а10.

Раствор трет-бутил-(4-бром-2,6-дихлорфенил)ацетата а9 (2 г, 5,88 ммоль) в ДМФ (20 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,54 г, 0,59 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,43 г, 0,59 ммоль) и цианид цинка (0,55 г, 4,7 ммоль) и реакционную смесь дополнительно дегазировали аргоном в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч, фильтровали через целит® и фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с

использованием 10% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 0,8 г трет-бутил-(2,6-дихлор-4-цианофенил)ацетата a10.

Выход: 47%.

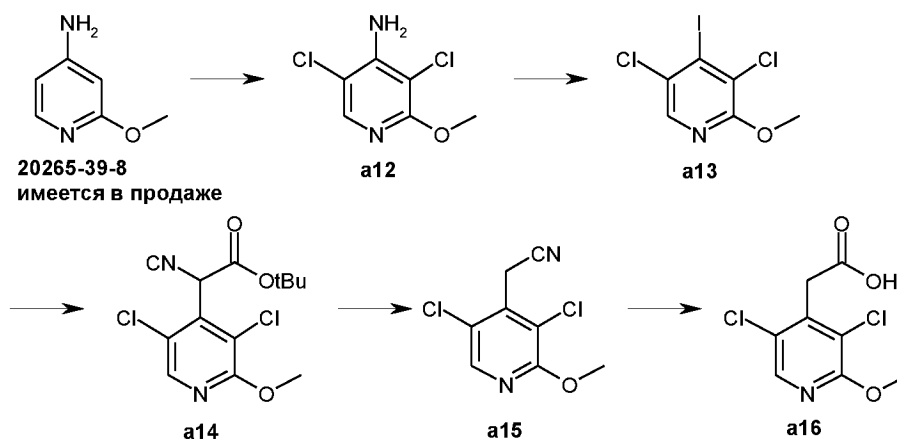
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,14 (d, $J = 1,3$ Гц, 2H), 3,96 (d, $J = 1,1$ Гц, 2H), 1,39 (d, $J = 1,3$ Гц, 9H).

А.5.3. Синтез (2,6-дихлор-4-цианофенил)уксусной кислоты a11.

К раствору трет-бутил-(2,6-дихлор-4-цианофенил)ацетата a10 (1,8 г, 6,29 ммоль) в сухом ДХМ (15 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, концентрировали в вакууме и остаток трижды промывали гексанами и получали 1,38 г (2,6-дихлор-4-цианофенил)уксусной кислоты a11 в виде серого твердого вещества. Выход: 96%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 3,97 (s, 2H).

А.6. Синтез (3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)уксусной кислоты a16.



А.6.1. Синтез 3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-амина a12.

К раствору 2-метоксипиридин-4-амина (имеется в продаже, 30 г, 241,6 ммоль) в АЦН (1 л) при КТ порциями добавляли N-хлорсукцинимид (129 г, 966,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли 20% водным раствором K_2CO_3 (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 50% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 35,1 г 3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-амина a12.

Выход: 75%.

ЖХМС: 194 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,70 - 7,91 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,80 - 3,97 (m, 3H).

А.6.2. Синтез 3,5-дихлор-4-йод-2-метоксипиридин а13.

- 5 К раствору CuI (59 г, 311 ммоль) в АЦН (1000 мл) при 50°C по каплям добавляли t-BuONO (93 мл, 777 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин. Порциями добавляли раствор 3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-амина а12 (30 г, 155 ммоль) в АЦН (500 мл) (наблюдали выделение азота) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную
- 10 смесь концентрировали в вакууме и остаток переносили в EtOAc (100 мл) и гексаны (2 л). Полученную суспензию пропускали через тонкий слой диоксида кремния и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 34,9 г 3,5-дихлор-4-йод-2-метоксипиридина а13 в виде бледно-желтого твердого вещества.
- Выход: 74%.

- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 - 8,34 (m, 1H), 3,87 - 4,00 (m, 3H).

А.6.3. Синтез трет-бутилциано(3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)ацетата а14.

- К раствору 3,5-дихлор-4-йод-2-метоксипиридина а13 (10 г, 32,9 ммоль), трет-бутил-2-цианоацетата (9,4 мл, 65,8 ммоль), карбоната цезия (42,9 г, 131,6
- 20 ммоль) в ДМФ (160 мл) добавляли CuI (0,63 г, 3,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденную льдом воду и нейтрализовывали 6 н. водным раствором HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.
- 25 Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 20% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 6,7 г трет-бутилциано(3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)ацетата а14.
- Выход: 64%.

- 30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39 - 8,53 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,92 - 4,07 (m, 3H), 1,42 (s, 9H).

А.6.4. Синтез (3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)ацетонитрила а15.

К раствору трет-бутилциано(3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)ацетата а14 (20 г, 63,05 ммоль) в ДХМ (500 мл) при КТ добавляли ТФК

(трифторуксусная кислота) (80 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, концентрировали в вакууме и остаток
нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь
экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄,
5 фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 13,5 г (3,5-дихлор-2-
метоксипиридин-4-ил)ацетонитрила a15 в виде желтого твердого вещества,
которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной
очистки.

Выход: 98% (неочищенный).

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,31 - 8,47 (m, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 2H), 3,86 - 4,06
(m, 3H).

А.6.5. Синтез (3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)уксусной кислоты a16.

Насыщенный водный раствор NaOH (93,5 мл, 933 ммоль) добавляли к
раствору (3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)ацетонитрил a15 (13,5 г, 62 ммоль)
15 в EtOH (300 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч,
затем добавляли воду и хлорид аммония (60 г). Растворитель концентрировали в
вакууме и водный слой подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 5.

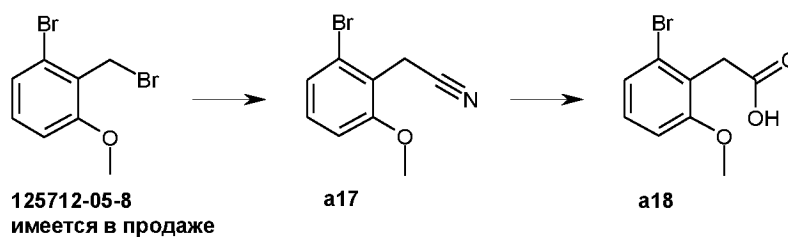
Соединение экстрагировали 5% раствором MeOH в ДХМ. Органический слой
сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток
20 очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 5% MeOH в
ДХМ в качестве элюента. Продукт реакции дополнительно промывали с
помощью 50% ДХМ в гексанах, отфильтровывали и сушили и получали 5 г (3,5-
дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)уксусную кислоту a16 в виде почти белого
твердого вещества.

25 Выход: 34%.

ЖХМС: 237 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,03 - 8,18 (m, 1H), 3,99 (d, J = 3,02 Гц, 3H), 3,26 -
3,42 (m, 2H).

А.7. Синтез (2-бром-6-метоксифенил)уксусной кислоты a18.



А.7.1. Синтез (2-бром-6-метоксифенил)ацетонитрила a17.

Триметилсилилцианид (7,4 мл, 59,35 ммоль) и тетрабутиламмонийфторид (1М раствор в ТГФ, 59,4 мл, 59,35 ммоль) при 0°C по каплям добавляли к раствору 1-бром-2-(бромметил)-3-метоксибензола (имеется в продаже, 11 г, 39,56 ммоль) в АЦН (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1,5 ч, концентрировали в вакууме и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 5% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 6,8 г (2-бром-6-метоксифенил)ацетонитрила a17.

Выход: 76%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,24 - 7,35 (m, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

А.7.2. Синтез (2-бром-6-метоксифенил)уксусной кислоты a18.

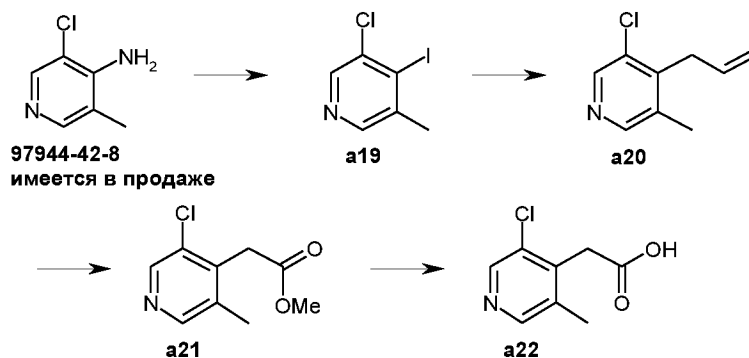
К раствору (2-бром-6-метоксифенил)ацетонитрила a17 (13 г, 58,6 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли 10 н. водный раствор NaOH (34,82 г, 870,5 ммоль) и воду (87 мл). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 12 ч, затем концентрировали в вакууме и водный слой подкисляли 1 н. водным раствором HCl до pH 2. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 5% MeOH в ДХМ в качестве элюента и получали 8,53 г (2-бром-6-метоксифенил)уксусной кислоты a18.

Выход: 60%.

ЖХМС: 245 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 7,17 - 7,27 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 6,36, 2,85 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 - 3,74 (m, 2H).

А.8. Синтез (3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)уксусной кислоты a22.



А.8.1. Синтез 3-хлор-4-йод-5-метилпиридина a19.

К раствору 3-хлор-5-метилпиридин-4-амин (имеется в продаже, 6 г, 42,25 ммоль) в водном растворе тертафторборной кислоты (60 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор нитрита натрия (29,15 г, 422,5 ммоль) в воде (20 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляли к раствору йодида калия (11,22 г, 67,6 ммоль) в смеси ацетон/вода (1:1, 50 мл).

Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 4% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 5,1 г 3-хлор-4-йод-5-метилпиридина a19.

Выход: 48%.

ЖХМС: 254 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 2,48 (s, 3H).

А.8.2. Синтез 3-хлор-5-метил-4-(проп-2-ен-1-ил)пиридина a20.

2-Аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,49 г, 14,82 ммоль) и CsF (3 г, 19,76 ммоль) добавляли к раствору 3-хлор-4-йод-5-метилпиридина a19 (2,5 г, 9,88 ммоль) в смеси ДМФ/ТГФ (1:1, 60 мл) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,13 г, 0,98 ммоль) и реакционную смесь дополнительно дегазировали в течение 10 мин, затем нагревали при 120°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с

использованием 5% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 805 мг 3-хлор-5-метил-4-(проп-2-ен-1-ил)пиридина а20.

Выход: 48%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 5,77 - 5,95 (m, 1H), 5,09 (d, J = 9,93 Гц, 1H), 4,91 - 5,00 (m, 1H), 3,54 (d, J = 5,87 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H).

А.8.3. Синтез метил-(3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)ацетата а21.

К раствору 3-хлор-5-метил-4-(проп-2-ен-1-ил)пиридина а20 (0,4 г, 2,39 ммоль) в сухом ДХМ (15 мл) при -78°C добавляли 2,5М метанольный раствор NaOH (12 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере озона в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой и смесь концентрировали в вакууме. Соединение экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 15% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 225 мг метил-(3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)ацетата а21.

Выход: 47%.

ЖХМС: 200 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 8,41 - 8,49 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

А.8.4. Синтез (3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)уксусной кислоты а22.

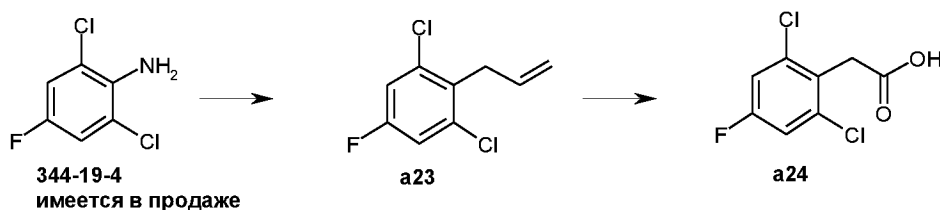
Раствор NaOH (715 мг, 17,88 ммоль) в воде (11 мл) при 0°C добавляли к раствору метил-(3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)ацетата а21 (0,89 г, 4,47 ммоль) в MeOH (54 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию останавливали хлоридом аммония (1,4 г) и водой. Смесь концентрировали в вакууме, затем экстрагировали с помощью 5% MeOH в ДХМ. Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с Et₂O и получали 0,45 г (3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)уксусной кислоты а22.

Выход: 54%.

ЖХМС: 186 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 3,87 - 3,96 (m, 2H), 2,33 - 2,41 (m, 3H).

А.9. Синтез (2,6-дихлор-4-фторфенил)уксусной кислоты а24.



А.9.1. Синтез 1,3-дихлор-5-фтор-2-(проп-2-ен-1-ил)бензола а23.

К раствору аллилбромид (21,6 мл, 249,9 ммоль) в дегазированном АЦН (80 мл) добавляли трет-бутилнитрит (3,99 мл, 33,22 ммоль). В течение 20 мин по каплям добавляли раствор 2,6-дихлор-4-фторанилина (3 г, 16,66 ммоль) в АЦН (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 1% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 1,4 г 1,3-дихлор-5-фтор-2-(проп-2-ен-1-ил)бензола а23.

Выход: 41%

ЖХМС: 205 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,91-5,82 (m, 1H), 5,07 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,59 (d, J = 5,2 Гц, 2H).

А.9.2. Синтез (2,6-дихлор-4-фторфенил)уксусной кислоты а24.

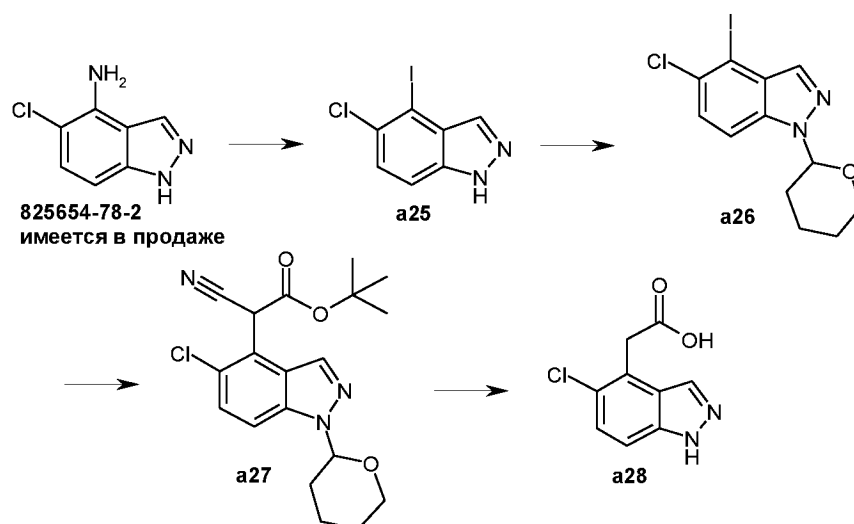
К раствору 1,3-дихлор-5-фтор-2-(проп-2-ен-1-ил)бензола а23 (2 г, 9,803 ммоль) в смеси АЦН/CCl₄/вода (1:1:1,5, 70 мл) добавляли RuCl₃ (80 мг, 0,38 ммоль), затем NaIO₄ (20,88 г, 98,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 15% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 1,15 г (2,6-дихлор-4-фторфенил)уксусной кислоты а24.

Выход: 53%

ЖХМС: 223 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 3,85 (s, 2H).

А.10. Синтез (5-хлор-1H-индазол-4-ил)уксусной кислоты а28.



А.10.1. Синтез 5-хлор-4-йод-1Н-индазола **a25**.

К раствору 5-хлор-1Н-индазол-4-амин (имеется в продаже, 2 г, 11,97
ммоля) в 6 н. водном растворе HCl (150 мл) при 0°C добавляли раствор NaNO₂
5 (1,23 г, 17,96 ммоля) в воде (25 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30
мин, затем при 0°C по каплям добавляли раствор KI (3,97 г, 23,94 ммоля) в воде
(25 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, разбавляли с
помощью EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната
натрия. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали
10 в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с
использованием 20% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 2,8 г 5-
хлор-4-йод-1Н-индазола **a25**.

Выход: 84%.

ЖХМС: 279 (M+H)⁺.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,56 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Гц, 1H),
7,47 (d, J = 8,7 Гц, 1H).

А.10.2. Синтез 5-хлор-4-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола **a26**.

К раствору 5-хлор-4-йод-1Н-индазола **a25** (5 г, 17,9 ммоля) в хлороформе
20 (250 мл) при 0°C добавляли ПТСК (0,68 г, 3,5 ммоля), затем дигидропиран (4,5 г,
53,9 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и
концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc, затем
последовательно промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната
натрия и водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 7% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 4 г 5-хлор-4-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола а26.

Выход: 61%.

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,87 (dd, J = 9,5, 2,4 Гц, 1H), 3,82 – 3,57 (m, 2H), 2,08 – 1,92 (m, 2H), 1,83 – 1,66 (m, 4H).

А.10.3. Синтез трет-бутил-[5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил](циано)ацетата а27.

- 10 К раствору 5-хлор-4-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола а26 (2 г, 5,52 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли CuI (0,2 г, 1,1 ммоль), карбонат цезия (4,5 г, 13,8 ммоль) и трет-бутил-2-цианоацетат (1,55 г, 11,04 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали

- 15 рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 6% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 1,55 г трет-бутил-[5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил](циано)ацетата а27.

Выход: 75%.

- 20 ЖХМС: 376 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,92 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 9H).

А.10.4. Синтез (5-хлор-1Н-индазол-4-ил)уксусной кислоты а28.

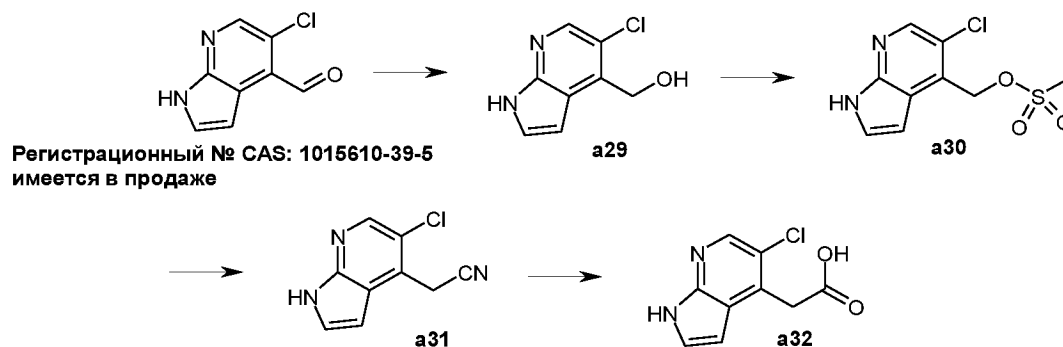
- 25 При перемешивании раствор трет-бутил-[5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил](циано)ацетата а27 (3 г, 8,0 ммоль) в 6 н. водном растворе HCl (30 мл) нагревали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и промывали с помощью EtOAc. Водный слой подкисляли 6 н. водным раствором
- 30 HCl до pH 5 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с Et_2O и получали 1,2 г (5-хлор-1Н-индазол-4-ил)уксусной кислоты а28.

Выход: 71%.

ЖХМС: 211 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,21 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H).

А.11. Синтез (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а32.



А.11.1. Синтез (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)метанола а29.

5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбальдегид (имеется в продаже, 450 мг, 2,49 ммоль) при 0°C растворяли в смеси MeOH/ТГФ (1:1, 30 мл). Добавляли борогидрид натрия (189 мг, 4,98 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение нескольких минут, затем нагревали до КТ. Реакционную смесь помещали в кислую колонку для проведения поглощения и высвобождения (5 г). Продукт выделяли элюированием 1М раствором аммиака в MeOH (20 мл) и концентрировали в вакууме и получали 474 мг неочищенного (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)метанола а29, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 104% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 183/185 (M+H)⁺.

А.11.2. Синтез (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)метилметансульфоната а30.

К раствору (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)метанола а29 (475 мг, 2,60 ммоль) в ДХМ (27 мл) при 0°C добавляли ДИПЭА (686 мг, 5,20 ммоль) и метансульфонилхлорид (448,3 мг, 3,90 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение нескольких минут, затем нагревали до КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали неочищенный (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)метилметансульфонат а30 в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

А.11.3. Синтез (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)ацетонитрила а31.

Неочищенный (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)метилметансульфонат а30 (678 мг, 2,60 ммоль) при КТ растворяли в ДМСО (9 мл). Добавляли цианид натрия (255 мг, 5,20 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором

5 NaHCO_3 , затем смесь трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой в щелочной среде и получали 112 мг (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)ацетонитрила а31.

10 Выход: 22,5%.

ЖХМС (ЭР^+): 192/194 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

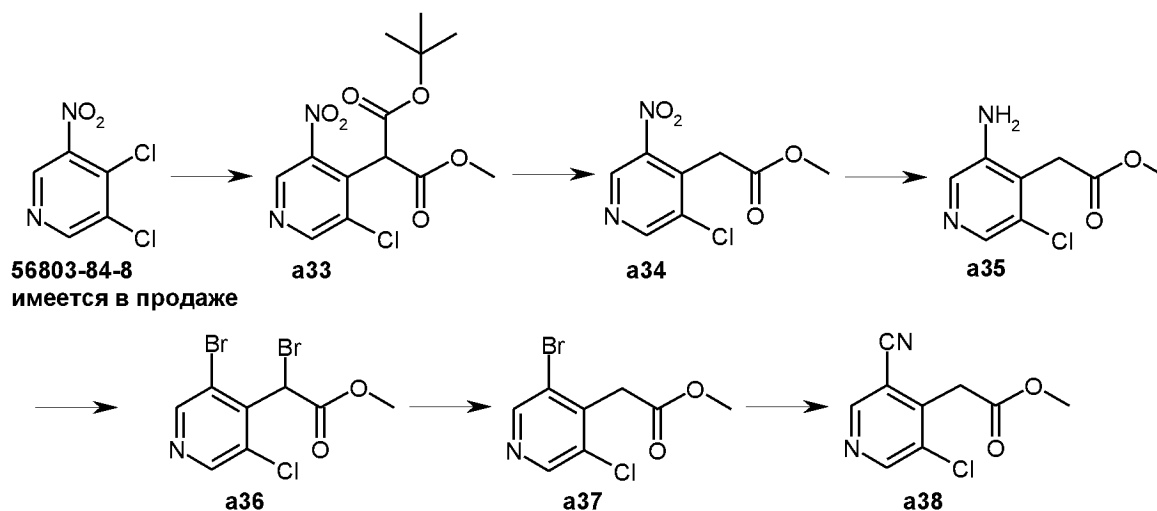
А.11.4. Синтез (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а32.

15 (5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)ацетонитрил а31 (112,4 мг, 0,59 ммоль) растворяли в смеси воды (2 мл) и концентрированной H_2SO_4 (2 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaOH , затем фильтровали. EtOH добавляли к фильтрат, и смесь повторно фильтровали. Фильтрат выпаривали в вакууме и получали 121 мг (5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а32 в виде почти белого твердого вещества.

20 Выход: 98%.

ЖХМС (ЭР^+): 210/212 ($\text{M}+\text{H}^+$).

А.12. Синтез метил-(3-хлор-5-цианопиридин-4-ил)ацетата а38.



А.12.1. Синтез трет-бутилметил-(3-хлор-5-нитропиридин-4-ил)пропандиоата а33.

К раствору гидрида натрия (1,33 г, 33,42 ммоль) в ДМФ (40 мл) при 0°C по каплям добавляли трет-бутилметилмалонат (5,65 мл, 33,42 ммоль) в ДМФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем при 0°C по каплям добавляли 3,4-дихлор-5-нитропиридин (4,3 г, 22,28 ммоль) в ДМФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч, затем подкисляли 2 н. водным раствором HCl до pH 3. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и экстрагировали с помощью Et₂O. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 20% EtOAc в гексанах и получали 3,83 г трет-бутилметил-(3-хлор-5-нитропиридин-4-ил)пропандиоата а33 в виде бледно-желтого твердого вещества.

Выход: 52%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 5,37 - 5,51 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

А.12.2. Синтез метил-(3-хлор-5-нитропиридин-4-ил)ацетата а34.

К раствору трет-бутилметил-(3-хлор-5-нитропиридин-4-ил)пропандиоата а33 (11,5 г, 34,84 ммоль) в ДХМ (200 мл) при КТ добавляли ТФК (27 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 7,9 г неочищенного метил-(3-хлор-5-нитропиридин-4-ил)ацетата а34, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход (неочищенный): 98%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,09 - 9,21 (m, 1H) 8,74 - 8,98 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,64 - 3,83 (m, 3H).

А.12.3. Синтез метил-(3-амино-5-хлорпиридин-4-ил)ацетата а35.

К раствору метил-(3-хлор-5-нитропиридин-4-ил)ацетата а34 (1 г, 4,33 ммоль) в MeOH (125 мл) добавляли порошкообразное железо (3,63 г, 65 ммоль) и хлорид аммония (3,47 г, 65 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч, фильтровали через целит® и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в EtOAc и смесь промывали водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 5% MeOH в ДХМ в качестве элюента и получали 0,53 г метил-(3-амино-5-хлорпиридин-4-ил)ацетата а35 в виде белого твердого вещества.

Выход: 61%.

ЖХМС: 201 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

А.12.4. Синтез метилбром(3-бром-5-хлорпиридин-4-ил)ацетата а36.

К раствору CuBr₂ (1,11 г, 4,98 ммоль) в АЦН (15 мл) при 50°C добавляли t-BuONO (1,5 мл, 12,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Добавляли метил-(3-амино-5-хлорпиридин-4-ил)ацетат а35 (0,5 г, 2,49 ммоль) в виде твердого соединения и реакционную смесь дополнительно кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через целит®.

Фильтрат концентрировали в вакууме, остаток переносили в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 0,57 г метилбром(3-бром-5-хлорпиридин-4-ил)ацетата а36 в виде липкого твердого вещества.

Выход: 68%.

ЖХМС: 344 (M+H)⁺.

А.12.5. Синтез метил-(3-бром-5-хлорпиридин-4-ил)ацетата а37.

К раствору метилбром(3-бром-5-хлорпиридин-4-ил)ацетата а36 (2,1 г, 6,11 ммоль) в MeOH (50 мл) при КТ по каплям добавляли металлический индий (1,75 г, 15,28 ммоль) и AcOH (3,5 мл, 61,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия.

Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 1,6 г неочищенного метил-(3-бром-5-хлорпиридин-4-

ил)ацетата а37 в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 99% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 265 (М+Н)⁺.

- 5 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,62 - 3,72 (m, 3H).

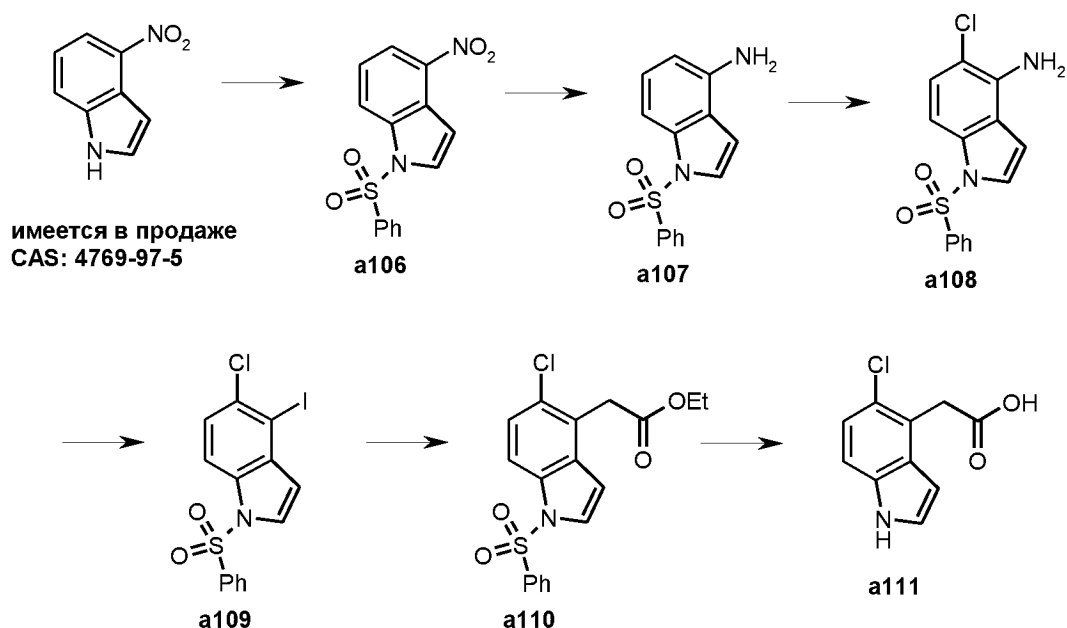
А.12.6. Синтез метил-(3-хлор-5-цианопиридин-4-ил)ацетата а38.

- 10 Раствор метил-(3-бром-5-хлорпиридин-4-ил)ацетата а37 (0,2 г, 0,76 ммоль) и цианида цинка (60 г, 0,53 ммоль) в ДМФ (8 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Добавляли PdCl₂(dppf) (55 мг, 0,76 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (70 мг, 0,76 ммоль) и смесь дополнительно дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через целит®. Фильтрат промывали водой и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в
- 15 вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 10% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 0,12 г метил-(3-хлор-5-цианопиридин-4-ил)ацетата а38 в виде бледно-желтого масла. Выход: 75%.

ЖХМС (ЭР⁺): 211 (М+Н)⁺.

- 20 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (s, 1H) 8,98 (s, 1H) 4,10 (s, 2H) 3,69 (s, 3H).

А.13. Синтез 2-(5-хлор-1H-индол-4-ил)уксусной кислоты а111.



А.13.1. Синтез 1-(бензолсульфонил)-4-нитроиндола а106.

К раствору 4-нитро-1Н-индола (25 г, 154,32 ммоль) в АЦН (250 мл) при КТ добавляли ДИПЭА (29,5 мл, 169,75 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли бензолсульфонилхлорид (23 мл, 185,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 34,95 г 1-(бензолсульфонил)-4-нитроиндола а106.

Выход: 97% (неочищенный).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 – 8,39 (m, 1H), 8,26 – 8,17 (m, 2H), 8,12 – 8,04 (m, 2H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 3H), 7,38 – 7,26 (m, 1H).

А.13.2. Синтез 1-(бензолсульфонил)индол-4-амин а107.

При перемешивании к раствору 1-(бензолсульфонил)-4-нитроиндола а106 (25 г, 82,78 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли Fe (69,53 г, 1241,72 ммоль) и NH₄Cl (67,05 г, 1241,72 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 10% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 7 г 1-(бензолсульфонил)индол-4-амин а107.

Выход: 31%

ЖХМС (ЭР⁺): 273 (M+H)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,95 – 7,85 (m, 2H), 7,72 – 7,49 (m, 4H), 7,14 – 6,91 (m, 3H), 6,35 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H).

А.13.3. Синтез 1-(бензолсульфонил)-5-хлориндол-4-амин а108.

При перемешивании к раствору 1-(бензолсульфонил)индол-4-амин а107 (35,36 г, 130 ммоль) в ДХМ (300 мл) при 0°C добавляли раствор N-хлорсукцинимид (17,29 г, 130 ммоль) в ДХМ (100 мл). Смесь перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч, затем при КТ в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 10% EtOAc в н-гексанах в качестве элюента и получали 14,8 г 1-(бензолсульфонил)-5-хлориндол-4-амина a108,

5 Выход: 37%

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,95 – 7,87 (m, 2H), 7,76 – 7,54 (m, 4H), 7,09 (dd, J = 17,3, 3,3 Гц, 3H), 5,82 (s, 2H).

А.13.4. Синтез 1-(бензолсульфонил)-5-хлор-4-йодиндола a109.

К раствору 1-(бензолсульфонил)-5-хлориндол-4-амина a108 (13,8 г, 45,09
10 ммоль) в 12 н. водном растворе HCl (414 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор NaNO₂ (7,77 г, 112,74 ммоль) в воде (70 мл). Смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Затем при 0°C по каплям добавляли раствор KI (74,84 г, 450,9 ммоль) в воде (137 мл) и смесь перемешивали при
15 такой же температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 10% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 17,2 г 1-(бензолсульфонил)-5-хлор-4-йодиндола a109.

20 Выход: 92%

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,05 – 7,85 (m, 4H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,62 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 3,7 Гц, 1H).

А.13.5. Синтез этил-2-[1-(бензолсульфонил)-5-хлориндол-4-ил]ацетата a110.

25 При перемешивании к раствору активированного цинка (12,23 г, 188,2 ммоль) в сухом ТГФ (75 мл), добавляли хлортриметилсилан (2,39 мл, 18,82 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем при КТ по каплям добавляли этилбромацетат (8,3 мл, 75,41 ммоль). Молярную концентрацию реагента Реформатского определяли по методике титрования (методика с
30 использованием LiCl и йода). 1-(Бензолсульфонил)-5-хлор-4-йодиндол a109 (5 г, 11,97 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и продували аргоном в течение 15 мин. Добавляли Pd(t-Bu₃P)₂ (0,608 г, 1,19 ммоль), затем добавляли реагент Реформатского. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч. После

завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью

5 колоночной хроматографии с использованием 10% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 3,34 г этил-2-[1-(бензолсульфонил)-5-хлориндол-4-ил]ацетата a110.

Выход: 74% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 378 (M+H)⁺.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 2H), 7,94 – 7,85 (m, 2H), 7,71 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,02 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

А.13.6. Синтез 2-(5-хлор-1H-индол-4-ил)уксусной кислоты a111.

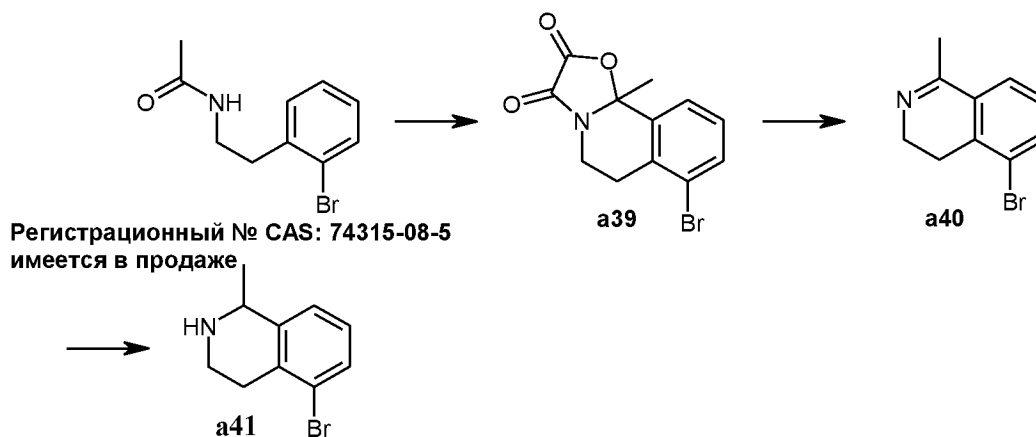
При перемешивании к раствору этил-2-[1-(бензолсульфонил)-5-хлориндол-
15 4-ил]ацетата a110 (4,547 г, 12,06 ммоль) в EtOH (40 мл), добавляли 3 н. водный раствор NaOH (20 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, подкисляли 1 н. водным раствором HCl до pH 2 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли,
20 промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 2,5 г 2-(5-хлор-1H-индол-4-ил)уксусной кислоты a111.

Выход: 99%

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 0,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,50-6,52 (m, 1H), 3,91 (s, 2H).

В. Синтез аминов формулы III.

В.1. Синтез 5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина a41.



В.1.1. Синтез 7-бром-10b-метил-6,10b-дигидро-5H-[1,3]оксазоло[2,3-
a]изохинолин-2,3-диона **a39**.

К раствору N-[2-(2-бромфенил)этил]ацетамида (106,5 г, 439,8 ммоль) в
5 ДХМ (1,5 л) при 0°C по каплям добавляли оксалилхлорид (72 мл, 792,3 ммоль).
Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем ей давали нагреться до КТ и
ее перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и 2
порциями добавляли хлорид железа(III) (86 г, 530,2 ммоль). Реакционной смеси
давали нагреться до КТ, ее перемешивали при КТ в течение ночи, разбавляли с
10 помощью ДХМ (2,5 л) и затем реакцию останавливали при 0°C 12M
концентрированным раствором аммиака (200 мл). Органический слой сушили
над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 108 г 7-бром-
10b-метил-6,10b-дигидро-5H-[1,3]оксазоло[2,3-a]изохинолин-2,3-диона **a39** в
виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей
15 стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 83%.

ЖХМС (ЭР⁺): 296/298 (M+H)⁺.

В.1.2. Синтез 5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолина **a40**.

К суспензии 7-бром-10b-метил-6,10b-дигидро-5H-[1,3]оксазоло[2,3-
20 a]изохинолин-2,3-диона **a39** (108 г, 364,72 ммоль) в MeOH (1,5 л) при КТ по
каплям добавляли серную кислоту (75 мл). Реакционную смесь перемешивали
при 65°C в течение ночи, затем при 0°C реакцию останавливали 15M
концентрированным раствором аммиака (300 мл). Смесь концентрировали в
вакууме и добавляли воду (300 мл). Водный слой 6 раз экстрагировали с
25 помощью ДХМ (1 л). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и
концентрировали в вакууме и получали 86,44 г 5-бром-1-метил-3,4-

дигидроизохинолина а40 в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. Выход: 95%.

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ (время удерживания) 4,75 мин, чистота 87%.

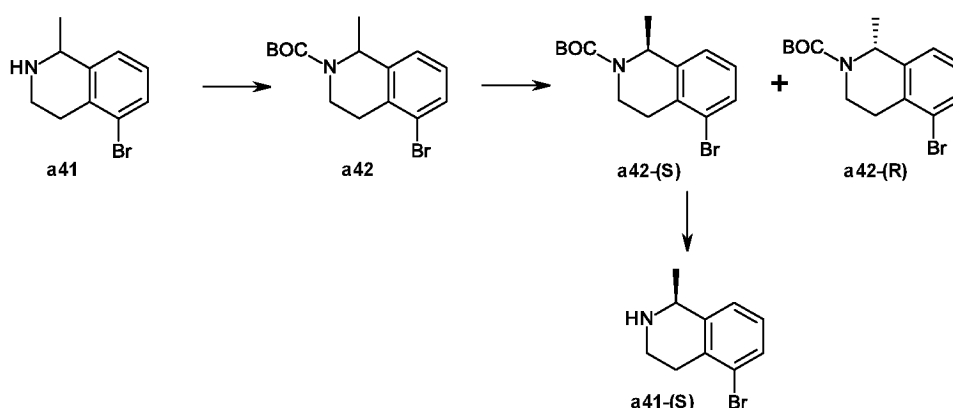
5 В.1.3. Синтез 5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а41.

К раствору 5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолина а40 (86,44 г, 347,1 ммоль) в EtOH (2 л) при 0°C добавляли борогидрид натрия (13,2 г, 349 ммоль) порциями (13×1 г). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем при 0°C добавляли 5 н. водный раствор HCl (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем EtOH концентрировали в вакууме. Добавляли ДХМ (1 л) и при 0°C реакцию останавливали 6М концентрированным раствором аммиака (400 мл). Органический слой дважды экстрагировали с помощью ДХМ (500 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 83 г 5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а41 в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 85%.

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 4,53 мин, чистота 80%.

20 В.2. Синтез трет-бутил-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42 и энантиомеров, и (1S)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а41-(S).



В.2.1. Синтез трет-бутил-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42.

25 К раствору 5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а41 (78 г, 276 ммоль) в ДХМ (1 л) при 0°C добавляли ТЭА (160 мл, 1136 ммоль). Затем при

0°C по каплям добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (65 г, 294,8 ммоль) в ДХМ (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и реакцию останавливали водой (100 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток дважды растирали со
5 смесью MeOH/гексаны (1:2, 450 мл) и получали 63 г трет-бутил-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42 в виде белого твердого вещества.

Выход: 70%.

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 6,59 мин, чистота 98%.

10 В.2.2. Синтез трет-бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42-(S) и трет-бутил-(1R)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42-(R).

Хиральное разделение (НЖХ ((надкритическая жидкостная хроматография),
Whelko 01(R,R), 50×227 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 25°C, элюент: от 20% iPrOH)

15 рацемата трет-бутил-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42 давало:

- 25,1 г трет-бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42-(S) в виде твердого вещества.

Выход: 40%.

20 ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 6,59 мин, чистота 91%.

Хиральный анализ (ЖХ, Whelko-01 (R,R), 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА (диэтаноламин), 50/50/0,1): ВУ 4,86 мин, ЭИ (энантиомерный избыток) 97,7%.

- 29,3 г трет-бутил-(1R)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-
25 карбоксилата а42-(R) в виде твердого вещества.

Выход: 46%.

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 6,59 мин, чистота 98%.

Хиральный анализ (ЖХ, Whelko-01 (R,R), 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 5,62 мин, ЭИ 92,4%.

30 В.2.3. Синтез (1S)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а41-(S).

К раствору трет-бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42-(S) (10 г, 30,7 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли 4 н. раствор

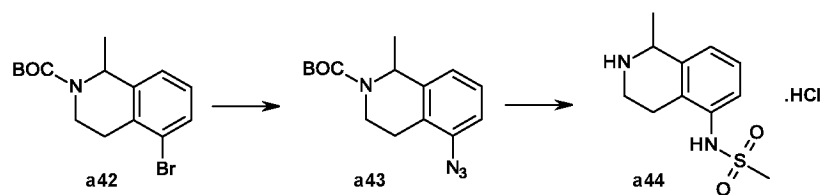
HCl в диоксане (32 мл, 128 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество сушили в вакууме и получали 8 г (1S)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а41-(S), который использовали на

5 следующих стадиях без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 99% (неочищенный).

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 4,41 мин, чистота 99,2%.

В.3. Синтез N-(8-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метансульфонамидгидрохлорида а44.



В.3.1. Синтез трет-бутил-5-азидо-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а43.

В пробирке Шленка к раствору трет-бутил-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42 (295 мг, 0,9 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при КТ последовательно добавляли азид натрия (145 мг, 2,23 ммоль), CuI (35 мг, 0,18 ммоль), N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (60 мкл, 0,4 ммоль) и раствор трикалийфосфата (590 мг, 2,69 ммоль) в воде (500 мкл). Смесь дегазировали в вакууме и перемешивали на масляной бане при 120°C в течение ночи. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и смесь дважды экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 282 мг трет-бутил-5-азидо-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а43, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 85% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 233 (M+H)⁺.

В.3.2. Синтез N-(8-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метансульфонамидгидрохлорида а44.

К раствору трет-бутил-5-азидо-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а43 (282 мг, 0,98 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (2 мл) при КТ

добавляли трифенилфосфин (266 мг, 1 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем нагревали при 60°C в течение ночи. Добавляли воду (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Водный слой дважды экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенный трет-бутил-5-амино-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-5-амино-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (256 мг, 0,976 ммоль) в ДХМ (5 мл) при КТ добавляли ТЭА (0,7 мл, 5 ммоль) и метансульфонилхлорид (150 мкл, 1,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем концентрировали и получали неочищенный трет-бутил-5-(метансульфонамидо)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат.

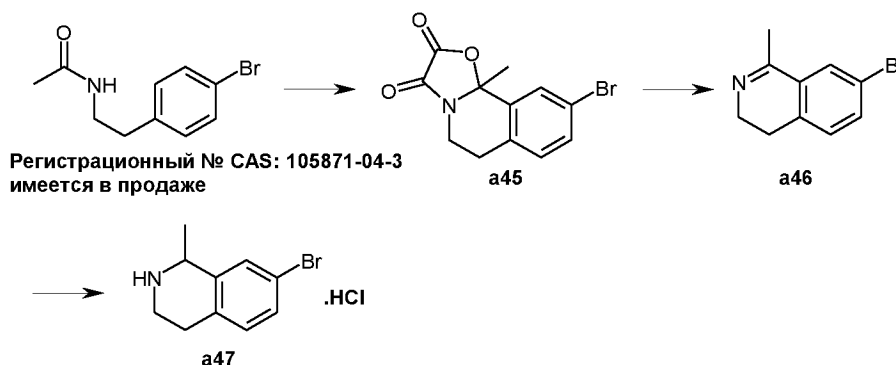
ЖХМС (ЭР⁺): 339 (М-Н).

К раствору трет-бутил-5-(метансульфонамидо)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (332 мг, 0,97 ммоль) в EtOH (3 мл) при КТ добавляли насыщенный водный раствор HCl в EtOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диизопропиловым эфиром и получали 83 мг N-(8-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)метансульфонамидгидрохлорида а44.

Выход: 21% (за 3 стадии).

ЖХМС (ЭР⁺): 241 (М+Н)⁺.

В.4. Синтез 7-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а47.



В.4.1. Синтез 9-бром-10b-метил-6,10b-дигидро-5H-[1,3]оксазоло[2,3-a]изохинолин-2,3-диона а45.

N-[2-(4-Бромфенил)этил]ацетамид (1,1 г, 4,5 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и смесь охлаждали при 0°C. По каплям добавляли оксалилхлорид (0,43 мл, 5,0 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли хлорид железа(III) (0,88 г, 5,5 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч.

- 5 Реакцию останавливали водой, затем смесь дважды экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 1,4 г 9-бром-10b-метил-6,10b-дигидро-5H-[1,3]оксазоло[2,3-a]изохинолин-2,3-диона а45 в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.
- 10 Выход: 100% (неочищенный).

ЖХМС ($ЭР^+$): 296/298 ($M+H$)⁺.

В.4.2. Синтез 7-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолина а46.

- К 9-бром-10b-метил-6,10b-дигидро-5H-[1,3]оксазоло[2,3-a]изохинолин-2,3-диону а45 (1,4 г, 4,7 ммоль), растворенному в EtOH (20 мл), добавляли серную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (30 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 дней. Добавляли водный раствор аммиака (20-30%) до обеспечения щелочной реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток дважды промывали с помощью EtOAc, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 800 мг 7-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолина а46 в виде красного смолообразного вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.
- 15
- 20

Выход: 76% (неочищенный).

- 25 ЖХМС ($ЭР^+$): 224/226 ($M+H$)⁺.

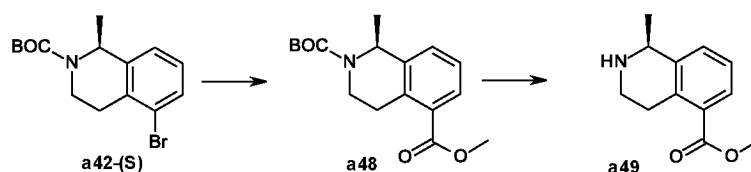
В.4.3. Синтез 7-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а47.

- 7-Бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин а46 (0,8 г, 3,57 ммоль) растворяли в EtOH (30 мл) и смесь охлаждали при 0°C. Добавляли борогидрид натрия (0,15 г, 3,92 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали 5 н. водным раствором HCl до обеспечения кислой реакции. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. затем концентрировали в вакууме. Остаток выливали в iPrOH обрабатывали ультразвуком, перемешивали,
- 30

фильтровали, дважды промывали с помощью iPrOH, затем концентрировали в вакууме и получали 1,1 г 7-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а47 в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

- 5 Выход: 120% (неочищенный).
ЖХМС (ЭР^+): 226/228 ($\text{M}+\text{H}^+$).

В.5. Синтез метил-(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата а49.



- 10 В.5.1. Синтез 2-трет-бутил-5-метил-(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2,5(1H)-дикарбоксилата а48.

В автоклаве к суспензии трет-бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42-(S) (4 г, 12,26 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли ДИПЭА (7 мл, 39,38 ммоль) и дибром[(S)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]палладий(II) (480 мг, 0,52 ммоль). Затем автоклав герметизировали при давлении монооксида углерода, равном 8 бар, и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток выливали в ДХМ (300 мл). Органический слой промывали 1 н. водным раствором HCl (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 3,6 г 2-трет-бутил-5-метил-(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2,5(1H)-дикарбоксилата а48 в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

- 20 Выход: 87% (неочищенный).
25 ЖХМС (ЭР^+): 250 ($\text{M}+\text{H}^+$).

В.5.2. Синтез метил-(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата а49.

К раствору 2-трет-бутил-5-метил-(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2,5(1H)-дикарбоксилата а48 (1,8 г, 4,7 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (30 мл, 120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток переносили в

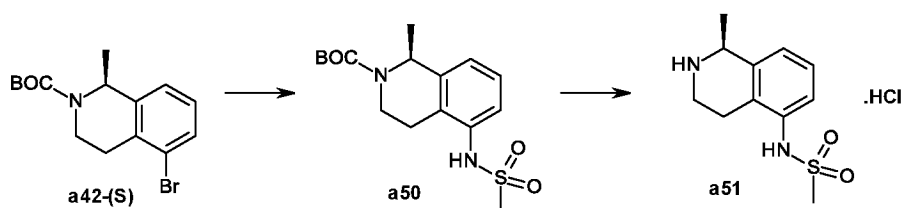
ДХМ (200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 1,8 г метил-(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата а49 в виде желтого масла, которое использовали на следующей

стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 93% (неочищенный).

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 3,66 мин.

В.6. Синтез N-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]метансульфонамидгидрохлорида а51.



В.6.1. Синтез трет-бутил-(1S)-1-метил-5-[(метилсульфонил)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а50.

В пробирке Шленка к раствору трет-бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а42-(S) (2 г, 6,1 ммоль) и метансульфонамида (1,17 г, 12,1 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли трикалийфосфат (4,02 г, 18,4 ммоль), CuI (584 мг, 3,07 ммоль) и (1R,2R)-(-)-1,2-диаминоциклогексан (0,74 мл, 6,2 ммоль). Смесь дегазировали и перемешивали на масляной бане при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в EtOAc (250 мл) и последовательно промывали рассолом (250 мл), 1 н. водным раствором HCl (100 мл) и водой (250 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 1,5 г трет-бутил-(1S)-1-метил-5-[(метилсульфонил)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а50, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 72% (неочищенный).

ЖХМС: $285 (\text{M}+\text{H})^+$.

В.6.2. Синтез N-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]метансульфонамидгидрохлорида а51.

К раствору трет-бутил-(1S)-1-метил-5-[(метилсульфонил)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а50 (1,5 г, 4,4 ммоль) в EtOH (20 мл)

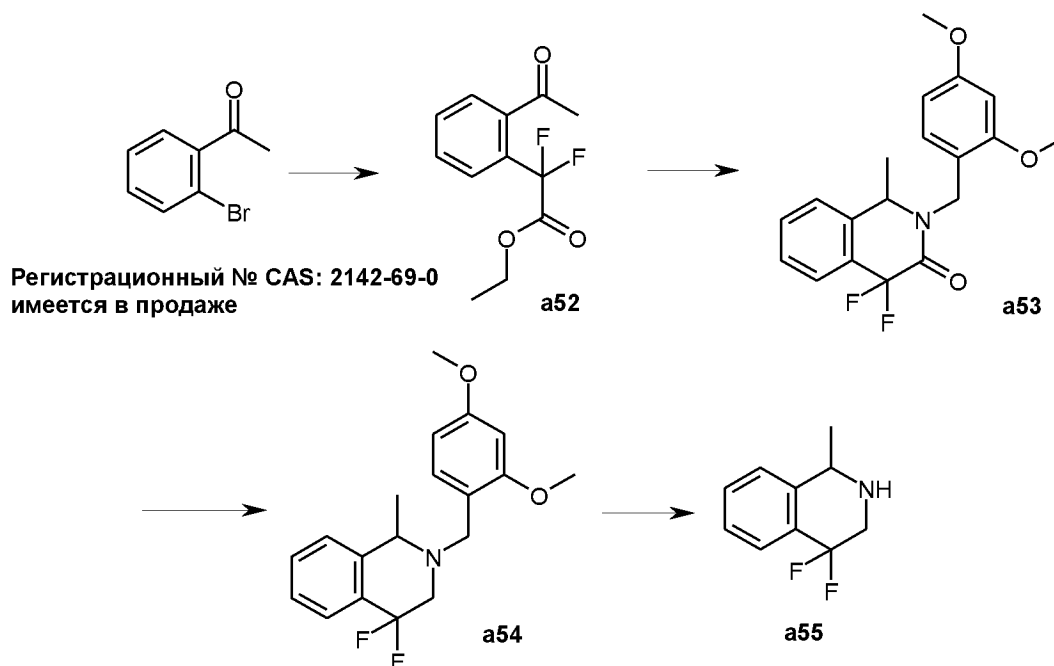
при КТ добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и получали 1 г N-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]метансульфонамидгидрохлорида а51 в виде желто-зеленого твердого

5 вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 82% (неочищенный).

ЖХМС: 240 (M+H)⁺.

В.7. Синтез 4,4-дифтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а55.



В.7.1. Синтез этил-(2-ацетилфенил)(дифтор)ацетата а52.

1-(2-Бромфенил)этанон (имеется в продаже, 1 г, 5,02 ммоль), этилбромдифторацетат (1,04 г, 5,02 ммоль) и медь (639 мг, 10 ммоль) растворяли в ДМСО (12 мл). Смесь дегазировали в атмосфере аргона, затем перемешивали при КТ в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтровали.

15 Добавляли EtOAc (50 мл), воду (20 мл), смесь дважды экстрагировали рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием ДХМ в качестве элюента и получали 950 мг этил-(2-ацетилфенил)(дифтор)ацетата а52 в виде окрашенного масла.

20

Выход: 78%.

ЖХМС (ЭР⁺): 243 (M+H)⁺, чистота 96,3%.

В.7.2. Синтез 2-(2,4-диметоксибензил)-4,4-дифтор-1-метил-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-она а53.

2,4-Диметоксибензиламин (517 мг, 3,09 ммоль), этил-(2-ацетилфенил)(дифтор)ацетат а52 (500 мг, 2,06 ммоль), изопропоксид титана(IV) (1,79 г, 6,19 ммоль) при КТ растворяли в MeOH (7,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 5 мин добавляли борогидрид натрия (118 мг, 3,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 88 ч, затем реакцию останавливали 1 н. водным раствором NaOH и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси воды и EtOAc состава 1/1. Эту смесь трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 215 мг 2-(2,4-диметоксибензил)-4,4-дифтор-1-метил-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-она а53. Выход: 30%.

ЖХМС (ЭР⁺): 348 (M+H)⁺.

В.7.3. Синтез 2-(2,4-диметоксибензил)-4,4-дифтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а54.

2-(2,4-Диметоксибензил)-4,4-дифтор-1-метил-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-он а53 (215 мг, 0,62 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (10 мл). Добавляли раствор комплекса борана с диметилсульфидом (2М раствор в ТГФ, 1,5 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 4 ч, охлаждали до КТ и реакцию останавливали раствором состава MeOH/вода состава 1/1. Смесь помещали в кислую колонку для проведения поглощения и высвобождения (2×5 г). Продукт выделяли элюированием 1М метанольным раствором аммиака (20 мл) и концентрировали в вакууме и получали 222 мг неочищенного 2-(2,4-диметоксибензил)-4,4-дифтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а54 в виде бесцветного масла.

Выход: 107% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 334 (M+H)⁺, чистота 95%.

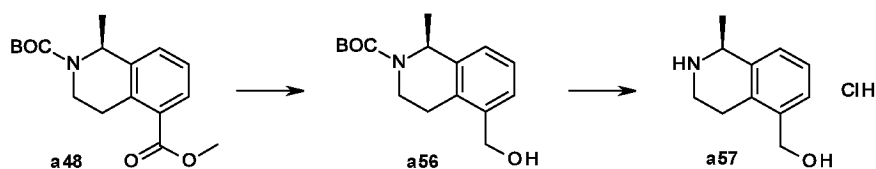
В.7.4. Синтез 4,4-дифтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а55.

2-(2,4-Диметоксибензил)-4,4-дифтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
а54 (223 мг, 0,67 ммоль) при КТ растворяли в 4 н. растворе HCl в 1,4-диоксане (2
мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем концентрировали в
вакууме. Остаток переносили в воду и фильтровали. Фильтрат концентрировали
в вакууме и получали 108 мг 4,4-дифтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
а55 в виде окрашенного масла, которое использовали на следующей стадии без
какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 74% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 184 (M+H)⁺.

В.8. Синтез [(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-
ил]метанолгидрохлорида а57.



В.8.1. Синтез трет-бутил-(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а56.

К раствору 2-трет-бутил-5-метил-(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-
2,5(1H)-дикарбоксилата а48 (2,24 г, 5,87 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли
борогидрид лития (850 мг, 37,07 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение
ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (300 мл) и реакцию
останавливали 1 н. водным раствором HCl (100 мл). Реакционную смесь
перемешивали в течение 1 ч. Водную фазу повторно экстрагировали с помощью
ДХМ (200 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и
концентрировали в вакууме и получали 2 г трет-бутил-(1S)-5-(гидроксиметил)-1-
метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а56, который использовали на
следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 98% (неочищенный).

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 4,98 мин, чистота 80%.

В.8.2. Синтез [(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-
ил]метанолгидрохлорида а57.

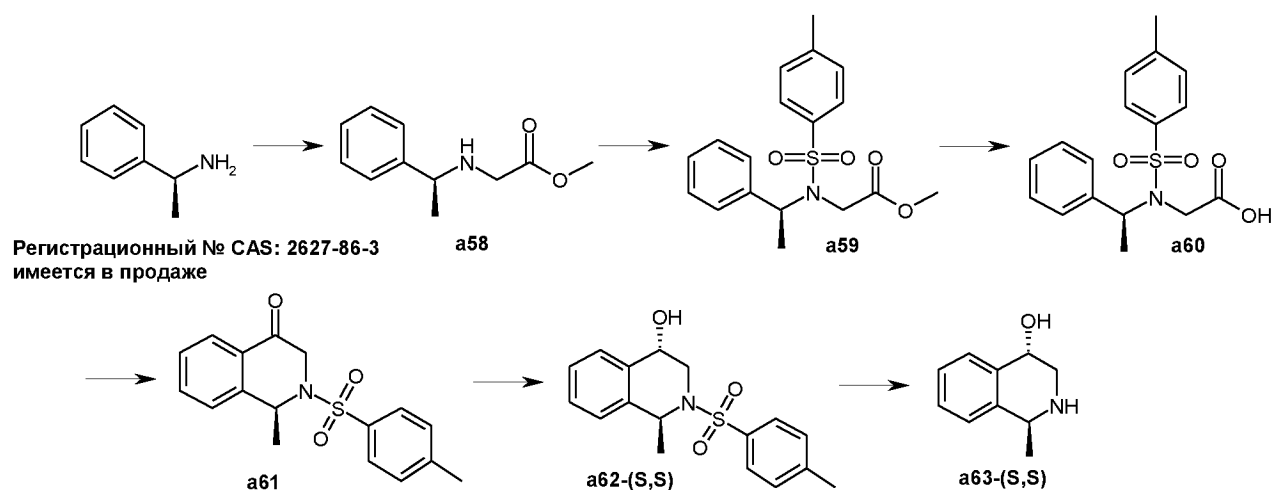
К раствору трет-бутил-(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а56 (2 г, 5,77 ммоль) в EtOH (50 мл) при
КТ добавляли 4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (15 мл). Смесь перемешивали при

КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток растирали с Et₂O и получали 1,28 г [(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]метанолгидрохлорида а57 в виде твердого вещества.

Выход: 94%.

5 ЖХМС (ЭР⁺): 178 (M+H)⁺.

В.9. Синтез (1S,4S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а63-(S,S).



В.9.1. Синтез метил-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}ацетата а58.

К раствору метил-2-бромацетата (25,25 г, 164,9 ммоль) в ТГФ (125 мл) добавляли ТЭА (49 мл, 352,2 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и в течение 10 мин медленно добавляли (1S)-1-фенилэтанамин (имеется в продаже, 20 г, 165 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (180 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 20% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 19,6 г метил-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}ацетата а58.

20 Выход: 61%.

ЖХМС (ЭР⁺): 194 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,27 - 7,34 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 8,75, 4,26 Гц, 1H), 3,74 (q, J = 6,43 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,16 - 3,22 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,39 (brs, 1H), 1,25 (d, J = 6,73 Гц, 3H).

В.9.2. Синтез метил-{[(4-метилфенил)сульфонил][(1S)-1-фенилэтил]амино}ацетата а59.

К раствору метил-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}ацетата а58 (30 г, 155,4 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли ТЭА (65,5 мл, 470,9 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем охлаждали до 0°C и в течение 15 мин добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (32,6 г, 170,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч, затем последовательно промывали водой (350 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (350 мл) и 1 н. водным раствором HCl (300 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 30% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 32 г метил-{[(4-метилфенил)сульфонил][(1S)-1-фенилэтил]амино}ацетата а59.

Выход: 59%.

ЖХМС (ЭР⁺): 348 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80 (d, J = 7,68 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 7,68 Гц, 2H), 7,24 - 7,31 (m, 3H), 7,13 - 7,23 (m, 2H), 4,99 (q, J = 6,77 Гц, 1H), 3,92 - 4,02 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

В.9.3. Синтез {[(4-метилфенил)сульфонил][(1S)-1-фенилэтил]амино}уксусной кислоты а60.

К раствору метил-{[(4-метилфенил)сульфонил][(1S)-1-фенилэтил]амино}ацетата а59 (52 г, 149,8 ммоль) в MeOH (500 мл) при 0°C добавляли 50% водный раствор NaOH (17 мл, 644,2 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. MeOH удаляли в вакууме и водный слой подкисляли 1 н. водным раствором HCl. Продукт экстрагировали 5% раствором MeOH в ДХМ. Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 42 г {[(4-метилфенил)сульфонил][(1S)-1-фенилэтил]амино}уксусной кислоты а60.

Выход: 84% (неочищенная).

ЖХМС (ЭР⁺): 334 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81 (d, J = 8,37 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 7,91 Гц, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 3H), 7,15 - 7,20 (m, 2H), 4,93 (q, J = 6,98 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 18,14 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 18,14 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,98 Гц, 3H).

В.9.4. Синтез (1S)-1-метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3-дигидроизохинолин-4(1H)-она а61.

К раствору {[(4-метилфенил)сульфонил] [(1S)-1-фенилэтил]амино}уксусной кислоты а60 (42 г, 126 ммоль) в сухом ДХМ (480 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (50 г, 420 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток переносили в ДХМ (450 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли AlCl₃ (56 г, 420 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия.

10 Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 20% EtOAc в гексанах в качестве элюента и получали 16,3 г (1S)-1-метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3-дигидроизохинолин-4(1H)-она а61.

15 Выход: 42%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,49 - 7,59 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,19 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 7,76 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 7,11 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,19 Гц, 2H), 5,33 (q, J = 6,90 Гц, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 4,24 - 4,34 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,33 Гц, 3H).

20 В.9.5. Синтез (1S,4S)-1-метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а62-(S,S).

К раствору (1S)-1-метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3-дигидроизохинолин-4(1H)-она а61 (8 г, 25,4 ммоль) в ТГФ (240 мл) при -25°C добавляли (S)-2-метил-CBS-оксазаборолдин (1,4 г, 5,07 ммоль). Затем добавляли раствор комплекса борана с диметилсульфидом (2М раствор в ТГФ, 12,7 мл, 25,4 ммоль) и реакционную смесь выдерживали при температуре, равной от -15 до -20°C, в течение 2 ч. ТСХ указывала на присутствие исходного вещества, дополнительно добавляли раствор комплекса борана с диметилсульфидом (2М раствор в ТГФ, 6,3 мл, 12,7 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакцию останавливали с помощью MeOH и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 50% Et₂O в гексанах в качестве элюента и

получали 4 г (1S,4S)-1-метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а62-(S,S).

Выход: 50%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,75 (d, J = 8,19 Гц, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,11 - 7,26 (m, 3H), 5,38 - 5,48 (m, 1H), 4,89 (q, J = 6,90 Гц, 1H), 4,64 (q, J = 3,88 Гц, 1H), 3,49 - 3,57 (m, 2H), 2,28 - 2,38 (m, 3H), 1,17 - 1,29 (m, 3H).

(1S,4R)-1-Метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ол а62-(S,R) можно синтезировать по такой же методике с использованием в качестве реагента (R)-2-метил-CBS-оксазаборолидина.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,68 (d, J = 8,19 Гц, 2H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,76 Гц, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 3H), 5,66 (d, J = 6,47 Гц, 1H), 5,03 (q, J = 6,47 Гц, 1H), 4,30 - 4,39 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 13,36, 6,47 Гц, 1H), 3,07 (dd, J = 13,36, 10,35 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,90 Гц, 3H).

В.9.6. Синтез (1S,4S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а63-(S,S).

В двугорлой круглодонной колбе готовили жидкий аммиак путем конденсирования газообразного аммиака при -78°C. К раствору жидкого аммиака добавляли металлический натрий (2,9 г, 126,2 ммоль), при этом бесцветный раствор жидкого аммиака становился темно-синим. При -78°C по каплям добавляли раствор (1S,4S)-1-метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а62-(S,S) (4 г, 12,61 ммоль) в ТГФ (20 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакцию останавливали хлоридом аммония (5 г) при такой же температуре и реакционная смесь превращалась в плотное твердое вещество. Остаток разбавляли водой и затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 10% MeOH в ДХМ в качестве элюента и получали 1,03 г (1S,4S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а63-(S,S).
Выход: 50%.

ЖХМС ((ЭР⁺):): 164 (M+H)⁺.

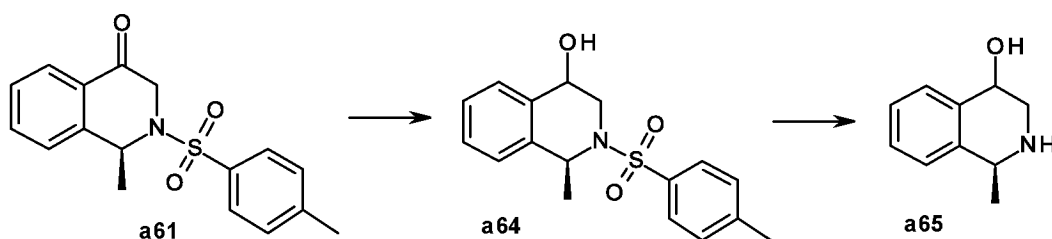
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,39 - 7,48 (m, 1H), 7,07 - 7,23 (m, 3H), 4,48 (t, J = 5,95 Гц, 1H), 3,96 (q, J = 6,62 Гц, 1H), 3,29 (brs, 2H), 3,17 (dd, J = 11,91, 4,85 Гц, 1H), 2,62 (dd, J = 12,13, 8,16 Гц, 1H), 1,30 (d, J = 6,62 Гц, 3H).

(1S,4R)-1-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ол а63-(S,R) можно синтезировать по такой же методике из (1S,4R)-1-метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а62-(S,R).

ЖХМС (ЭР^+): 164($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,08 - 7,25 (m, 3H), 4,37 (t, J = 4,19 Гц, 1H), 3,84 - 3,96 (m, 1H), 3,15 - 3,47 (m, 1H), 2,88 - 2,96 (m, 2H), 1,29 - 1,41 (m, 3H).

В.10. Синтез 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а65.



В.10.1. Синтез (1S)-1-метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а64.

(1S)-1-Метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3-дигидроизохинолин-4(1H)-он а61 (700 мг, 2,22 ммоль) при КТ растворяли в MeOH (20 мл). Добавляли борогидрид натрия (117 мг, 3,11 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем реакцию останавливали водой и смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 691 мг (1S)-1-метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а64.

Выход: 98% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР^+): 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

В.10.2. Синтез (1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а65.

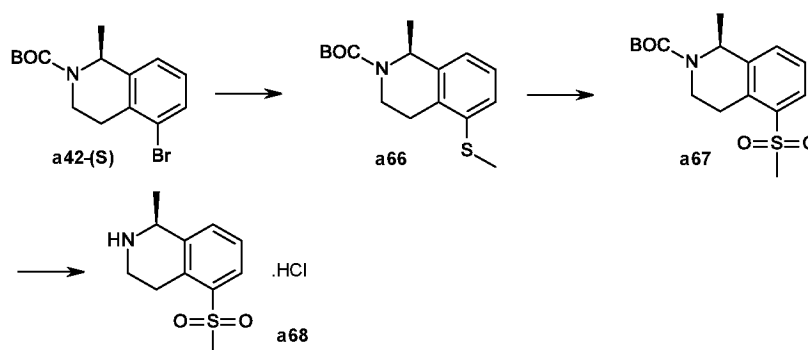
В герметизированной пробирке (1S)-1-метил-2-[(4-метилфенил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ол а64 (806 мг, 2,5 ммоль) при КТ растворяли в ТГФ (24 мл). Добавляли алюмогидрид лития (290 мг, 7,6 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ, реакцию останавливали водой (1 мл), затем смесь последовательно промывали 5

н. водным раствором NaOH и дважды водой. Водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 364 мг (1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а65.

5 Выход: 88% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 164,1 (M+H)⁺.

В.11. Синтез (1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а68.



10 В.11.1. Синтез трет-бутил-(1S)-1-метил-5-(метилсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а66.

трет-Бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат а42-(S) (1 г, 3,06 ммоль), тиометоксид натрия (1,13 г, 15,33 ммоль), 4,5-

15 трис(дифенилиденацетон)дипалладий(0) (281 мг, 0,31 ммоль), ДИПЭА (1,1 мл, 6,13 ммоль) при КТ растворяли в толуоле (20 мл). Смесь перемешивали при нагревании микроволновым излучением при 150°C в течение 25 мин.

Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой

20 (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 604 мг трет-бутил-(1S)-1-метил-5-(метилсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а66.

Выход: 67%.

ЖХМС (ЭР⁺): 238 (M+H)⁺, чистота 100%.

В.11.2. Синтез трет-бутил-(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а67.

трет-Бутил-(1S)-1-метил-5-(метилсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат а66 (450 мг, 1,53 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (80 мл).

Добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (790 мг, 3,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем дважды экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 303 мг трет-бутил-(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а67.

Выход: 61%.

ЖХМС (ЭР⁺): 270 (М+Н)⁺, чистота 100%.

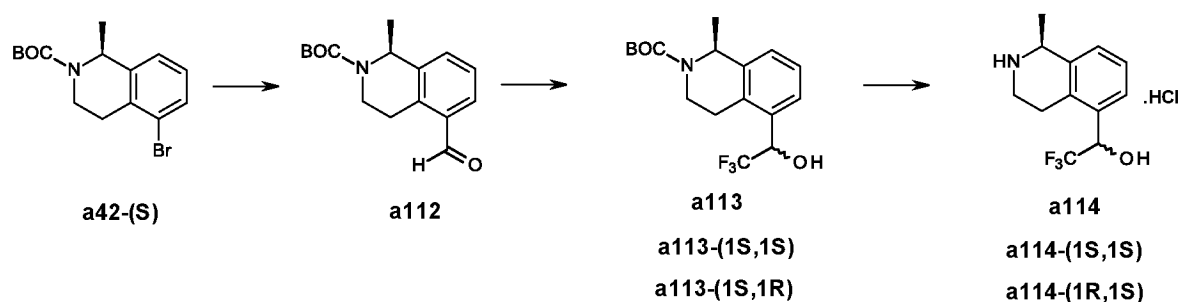
В.11.3. Синтез (1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а68.

трет-Бутил-(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат а67 (303 мг, 0,93 ммоль) при КТ растворяли в 4 н. растворе HCl в 1,4-диоксане (6 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и получали 210 мг (1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а68, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 100% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 226 (М+Н)⁺, чистота 100%.

В.12. Синтез 2,2,2-трифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанола a114 и изомеров a114-A и a114-B.



Синтез трет-бутил-(1S)-5-формил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а112.

В автоклаве к суспензии трет-бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата а42-(S) (21,77 г, 66,65 ммоль) в толуоле (400 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (21,53 мл, 133,5 ммоль), бутил-ди-1-адамантилфосфин (3,78 г, 10 ммоль) и ацетат палладия(II) (764 мг, 3,34

ммоля). Реактор продували азотом и обеспечивали давление синтез-газа (CO/H₂, 1:1), равное 5 бар. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч, затем фильтровали через слой целита®. Органический слой дважды промывали водой. Водный слой экстрагировали толуолом. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 20% гептан в ДХМ в качестве элюента и получали 10,56 г трет-бутил-(1S)-5-формил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a112. Выход: 58%.

10 ЖХМС (ЭР⁺): 176 (-Вос)/220 (-изопрен) (M+H)⁺, чистота 100%.

В.12.1. Синтез трет-бутил-(1S)-1-метил-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a113 и изомеров a113-(1S,1S) и a113-(1S,1R).

15 К раствору трет-бутил-(1S)-5-формил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a112 (5,19 г, 18,9 ммоля) в ДМФ (50 мл) добавляли фторид цезия (5,84 г, 37,7 ммоля) и трифторметилсилан (6 мл, 40 ммолей). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в EtOAc (200 мл), затем последовательно промывали водой (100 мл), рассолом (2×100 мл) и водой. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 2% MeOH в ДХМ в качестве элюента и получали 2,72 г трет-бутил-(1S)-1-метил-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a113 (выход: 41%, ЖХМС (ЭР⁺): 290 (-изопрен) (M+H)⁺, чистота 100%). Хиральное разделение (ЖХ, Chiralcel OD, 80×480, 200
20 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/гептан, 10/90) 1,05 г соединения a113 давало:

- 472 мг трет-бутил-(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a113-(1S,1S).

Выход: 7%.

30 ЖХМС (ЭР⁺): 246 (-Вос)/290 (-изопрен) (M+H)⁺, чистота 100%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralcel OD, 150×4,6 мм, 1,5 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/гептан/ДЭА, 10/90/0,1): ВУ 1,72 мин, ЭИ 100%.

- 514 мг трет-бутил-(1S)-1-метил-5-((1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a113-(1S,1R).

Выход: 8%.

ЖХМС (ЭР^+): 246 (-Вос)/290 (-изопрен) ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 100%.

- 5 Хиральный анализ (ЖХ, Chiralcel OD, 150×4,6 мм, 1,5 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/гептан/ДЭА, 10/90/0,1): ВУ 4,12 мин, ЭИ 100%.

В.12.2. Синтез 2,2,2-трифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанолгидрохлорида a114.

- 10 К раствору трет-бутил-(1S)-1-метил-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a113 (1,67 г, 4,83 ммоль) в EtOH (40 мл) при 0°C добавляли 4 н. раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (10 мл, 288 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и получали 1,3 г 2,2,2-трифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанолгидрохлорида a114.

- 15 Выход: 96%.

ЖХМС (ЭР^+): 246 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- 20 Изомеры a114-(1S,1S) и a114-(1R,1S) можно синтезировать по такой же методике с использованием в качестве исходного вещества трет-бутил-(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a113-(1S,1S) и трет-бутил-(1S)-1-метил-5-((1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a113-(1S,1R) соответственно.

(1S)-2,2,2-Трифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанолгидрохлорид a114-(1S,1S)

- 25 Выход: 96%.

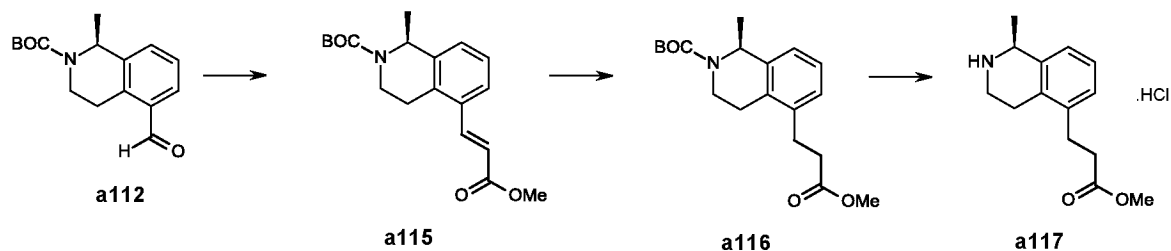
ЖХМС (ЭР^+): 246 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 100%.

(1R)-2,2,2-Трифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанолгидрохлорид a114-(1R,1S)

Выход: 98%.

- 30 ЖХМС (ЭР^+): 246 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 100%.

В.13. Синтез трет-бутил-(1S)-5-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а116.



В.13.1. Синтез трет-бутил-(1S)-5-[(E)-3-метокси-3-оксопроп-1-енил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а115.

К раствору трет-бутил-(1S)-5-формил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а112 (420 мг, 1,52 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли метил-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (510 мг, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и получали 480 мг трет-бутил-(1S)-5-[(E)-3-метокси-3-оксопроп-1-енил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а115, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 95% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 232 (M+H)⁺.

В.13.2. Синтез трет-бутил-(1S)-5-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а116.

К раствору неочищенного трет-бутил-(1S)-5-[(E)-3-метокси-3-оксопроп-1-енил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а115 (480 мг, 1,45 ммоль) в EtOH (10 мл, 171,32 ммоль) добавляли Pd/C. Реакционную смесь герметизировали при давлении водорода, равном 14 бар, перемешивали при КТ в течение ночи и фильтровали через шприц для ТФЭ. Растворитель удаляли в вакууме и получали 820 мг трет-бутил-(1S)-5-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а116, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 85% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 234 (M+H)⁺.

В.13.3. Синтез метил-3-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропаноатгидрохлорида а117.

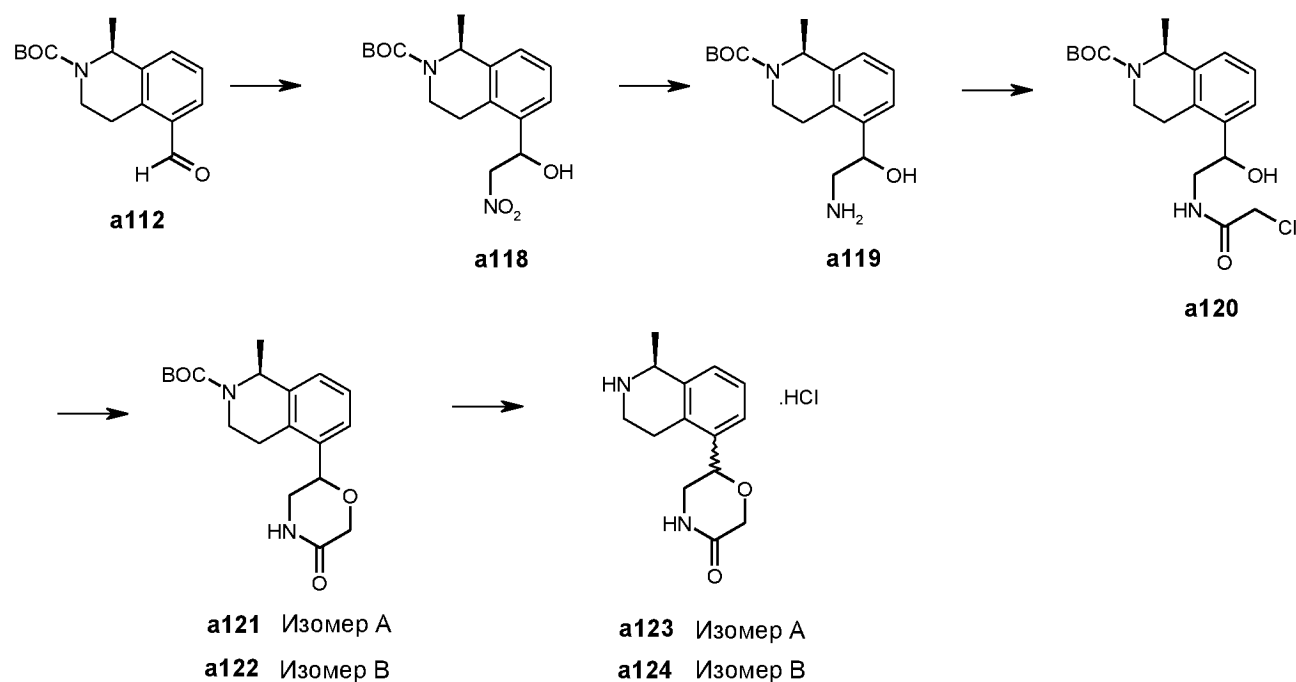
К раствору неочищенного трет-бутил-(1S)-5-(3-метокси-3-оксopропил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а116 (820 мг, 1,23) в MeOH (10 мл) добавляли 4 н. раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (5 мл, 20 ммoleй). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи.

Растворитель удаляли в вакууме и получали 600 мг метил-3-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропаноатгидрохлорида а117.

Выход: 90% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР^+): 234 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 50%.

В.14. Синтез 6-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]морфолин-3-онгидрохлоридов а123 и а124.



В.14.1. Синтез трет-бутил-(1S)-5-(1-гидрокси-2-нитроэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а118.

трет-Бутил-(1S)-5-формил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат а112 (5 г, 18,16 ммoleя) разбавляли в смеси нитрометана и EtOH (3:1, 20 мл). После добавления триэтиламина (51 мкл, 0,36 ммoleя) реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 дней. Летучие вещества выпаривали в вакууме, затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 0,45% MeOH в ДХМ (+0,05% NH_4OH) и получали 2,8 г трет-

бутил-(1S)-5-(1-гидрокси-2-нитроэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a118.

Выход: 46%.

ЖХМС (ЭР^+): 237 (-Вос) ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- 5 В.14.2. Синтез трет-бутил-(1S)-5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a119.

В автоклаве трет-бутил-(1S)-5-(1-гидрокси-2-нитроэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат a118 (2,8 г, 8,3 ммоль) и никель Ренея (100 мг) смешивали в диоксане (50 мл). Реакционную смесь герметизировали
10 при давлении водорода, равном 20 бар, и при энергичном перемешивании нагревали при 40°C в течение 48 ч. Смесь фильтровали через целит® и концентрировали в вакууме и получали 2,6 г неочищенного трет-бутил-(1S)-5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a119, который использовали на следующей стадии без какой-либо
15 дополнительной очистки.

Выход: 100% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР^+): 307 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

В.14.3. Синтез трет-бутил-(1S)-5-[2-[(2-хлорацетил)амино]-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a120.

- 20 Триэтиламин (3,6 мл, 25,5 ммоль) при КТ по каплям добавляли к смеси трет-бутил-(1S)-5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a119 (2,6 г, 8,5 ммоль) и хлорацетилхлорида (0,68 мл, 8,5 ммоль) в ДХМ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (150 мл) и последовательно
25 промывали 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (50 мл) и насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 3,2 г трет-бутил-(1S)-5-[2-[(2-хлорацетил)амино]-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a120, который использовали на
30 следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 100% (неочищенный)

ЖХМС (ЭР^+): 283/285 (-Вос) ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

В.14.4. Синтез трет-бутил-(1S)-1-метил-5-(5-оксоморфолин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата, изомеры А, а121, и В, а122.

трет-Бутоксид калия (665 мг, 5,75 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(1S)-5-[2-[(2-хлорацетил)амино]-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а120 (2,0 г, 5,2 ммоль) в 2-пропанол (50 мл).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч, затем концентрировали в вакууме, остаток разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), затем последовательно промывали 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (50 мл) и насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл).

Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали смесь 2 диастереоизомеров. Изомеры непосредственно разделяли с помощью хирального разделения (НЖХ, Chiralpak AS, 50×265, 360 мл/мин, 220 нм, 35°C, элюент: 15% MeOH) и получали:

- 180 мг трет-бутил-(1S)-1-метил-5-[5-оксоморфолин-2-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата, изомер А, а121.

Выход: 10%.

ЖХМС (ЭР⁺): 247 (-Вос)/291 (-изопрен) (М+Н)⁺.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD, 150×4,6 мм, 1,5 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 2,37 мин, ЭИ 100%.

- 180 мг трет-бутил-(1S)-1-метил-5-[5-оксоморфолин-2-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата, изомер В, а122.

Выход: 10%.

ЖХМС (ЭР⁺): 247 (-Вос)/291 (-изопрен) (М+Н)⁺.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD, 150×4,6 мм, 1,5 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 1,82 мин, ЭИ 96,6%.

В.14.5. Синтез 6-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]морфолин-3-онгидрохлорида, изомеры А, а123, и В, а124.

К раствору трет-бутил-(1S)-1-метил-5-[5-оксоморфолин-2-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата, изомер А, а121 (150 мг, 0,43 ммоль) в Et₂O (2 мл) добавляли 4 н. раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (2 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Растворитель

удаляли в вакууме и получали 123 мг 6-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]морфолин-3-онгидрохлорида, изомер А, а123.

Выход: 100% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 245 (M+H)⁺.

- 5 Соединение а124 можно синтезировать по такой же методике с использованием в качестве исходного вещества трет-бутил-(1S)-1-метил-5-[5-оксоморфолин-2-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата, изомер В, а122.

- 10 6-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]морфолин-3-онгидрохлорид, изомер В, а124

Выход: 100% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 245 (M+H)⁺.

ПРИМЕРЫ

С. Синтез соединения формулы I-A.

- 15 С.1. Методика А. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанона 1 и энантиомеров.



- 20 2,6-Дихлорфенилуксусную кислоту (имеется в продаже, 535 мг, 2,61 ммоль) растворяли в ДМФ (4 мл). При КТ добавляли 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (имеется в продаже, 384 мг, 2,61 ммоль) и ТЭА (1,1 мл, 7,80 ммоль), затем добавляли ВОР (1,15 г, 2,61 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), затем последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (100 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органический слой
- 25 сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали сначала с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 50% ДХМ в гексанах, затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 300 мг

рацемата 2-(2,6-дихлорфенил)-1-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанона 1 (выход: 34%), ЖХМС (ЭР⁺): 334/336/338 (M+H)⁺, чистота 99,1%).

Хиральное разделение (НЖХ, Chiralpak IA, 50×266 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 25°С, элюент: от 20 до 35% iPrOH) давало:

- 5 - 125 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 2 в виде твердого вещества.

Выход: 14%.

ЖХМС (ЭР⁺): 334/336/338 (M+H)⁺, чистота 100%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°С,

- 10 элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 10,51 мин, ЭИ 100%.

- 128 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 3 в виде твердого вещества.

Выход: 15%.

ЖХМС (ЭР⁺): 334/336/338 (M+H)⁺, чистота 100%.

- 15 Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°С, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 6,73 мин, ЭИ 100%.

Приведенные ниже соединения можно синтезировать по методике, аналогичной методике А. Если исходные вещества имеются в продаже, то они идентифицированы с помощью их регистрационных номеров CAS.

№	Исходные вещества	Условия	Время проведения реакции	Условия проведения очистки	Выход (%)
4	кислота II: 227781-56-8 амин III: 111635-08-6	ДМФ, ТЭА (5 экв.), 60°С	в течение ночи (PLS)	ОФ*, щелочная среда (стандартная ЖХ)	12
5 и 6	кислота II: 6575-24-2 амин III: а44	ДМФ, ТЭА (5 экв.), 60°С	в течение ночи (PLS)	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	13 и 13
7	кислота II: а6 амин III: 64982-61-2	ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ	в течение 4 ч	НФ** (флэш-хроматография), от 0 до 4% MeOH в ДХМ	97
8	кислота II: 6575-24-2 амин III: а55	ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ	в течение 1 ч	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	16
9	8	хиральное разделение			42
10	кислота II: 6575-24-2 амин III: 41565-98-4	ДМФ, ТЭА (3 экв.), 60°С	в течение ночи (PLS)	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	14
11	кислота II: а2 амин III: 64982-61-2	ДХМ, ДИПЭА (1,2 экв.), КТ	в течение 1 ч	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	70
12	кислота II: 227781-56-8 амин III: а57	ДМФ, ДИПЭА (3 экв.), 50°С	в течение 2 ч	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	37

№	Исходные вещества	Условия	Время проведения реакции	Условия проведения очистки	Выход (%)
13	кислота II: a32 амин III: 64982-61-2	ДМФ, ДИПЭА (2,2 экв.), 40°C	в течение ночи (PLS)	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	56
14	кислота II: 521300-44-7 амин III: a51	ДМФ, ДИПЭА (3 экв.), 50°C	в течение ночи (PLS)	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	32
15	кислота II: 1261522-11-5 амин III: a51	ДМФ, ДИПЭА (3 экв.), 50°C	в течение ночи (PLS)	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	43
16	кислота II: a16 амин III: 64982-61-2	ДХМ, ДИПЭА (2 экв.), КТ	в течение 3 ч и 30 мин	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	48
17	кислота II: a18 амин III: 64982-61-2	ДХМ, ДИПЭА (2 экв.), КТ	в течение 4 ч и 30 мин	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	82
18	кислота II: a22 амин III: 64982-61-2	ДХМ, ДИПЭА (2 экв.), КТ	в течение 6 ч	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	71
19	кислота II: 1261522-11-5 амин III: a63-(S,R)	ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ	в течение ночи	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	71
20	кислота II: 6575-24-2 амин III: a63-(S,R)	ДХМ, ДИПЭА (2,2 экв.), КТ	в течение ночи (PLS)	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	39
21	кислота II: 1261522-11-5 амин III: a63-(S,S)	ДХМ, ДИПЭА (2 экв.), КТ	в течение ночи (PLS)	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	39
22	кислота II: 6575-24-2 амин III: a63-(S,S)	ДХМ, ТЭА (2,5 экв.), КТ	в течение ночи	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	56
23	кислота II: 227781-56-8 амин III: a68	ДХМ, ДИПЭА (3,4 экв.), КТ	в течение ночи	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	82
24	кислота II: 1261522-11-5 амин III: a68	ДХМ, ДИПЭА (3,4 экв.), КТ	в течение ночи	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	92
25	кислота II: 227781-56-8 амин III: a63-(S,R)	ДХМ, ДИПЭА (2,4 экв.), КТ	в течение 48 ч	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	19
26	кислота II: a24 амин III: a63-(S,R)	ДХМ, ДИПЭА (2,4 экв.), КТ	в течение ночи	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	19
a125	кислота II: 1261522-11-5 амин III: a41-(S)	ДХМ, ДИПЭА (3 экв.), КТ	в течение ночи	НФ (флэш-хроматография), от 30% гептан в ДХМ	70
132 и 133	кислота II: 37777-76-7 амин III: a114	ДМФ, ДИПЭА (4 экв.), КТ	в течение ночи	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	30 и 30
134	кислота II: a111 амин III: a114-(1S,1S)	ДМФ, ДИПЭА (7 экв.), КТ	в течение ночи	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	64

*ОФ - обращенная фаза

**НФ - нормальная фаза

2-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-

5 ил]этанон 4.

Хиральное разделение (НЖХ, Whelko-01 (R,R), 50×227 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 25°C, элюент: от 20 до 30% EtOH/MeOH) давало

- 112 мг 2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 4 в виде твердого вещества.

5 ЖХМС (ЭР⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, чистота 100%.

Хиральный анализ (ЖХ, Whelko-01 (R,R), 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА 50/50/0,1): ВУ 9,00 мин (другой энантиомер: ВУ 13,41 мин), ЭИ 100%.

10 N-{(1R)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метансульфонамид 5 и N-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метансульфонамид 6.

15 Хиральное разделение (НЖХ, Chiralpak AD, 50×216 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 25°C, элюент: 20% EtOH в течение 13 мин, затем 30% EtOH в течение 19 мин, затем 50% EtOH) давало:

- 12 мг N-{(1R)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метансульфонамида 5 в виде желтого масла.
Выход: 13%.

ЖХМС (ЭР⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, чистота 98%.

20 Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 6,37 мин, ЭИ 98%.

- 12 мг N-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метансульфонамида 6 в виде желтого масла.
Выход: 13%.

25 ЖХ-МС (ЭР⁺): 427/439/431 (M+H)⁺, чистота 97,1%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 9,93 мин, ЭИ 99,5%.

2,4-Дихлор-3-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 7.

30 ЖХ-МС (ЭР⁺): 359/361/363 (M+H)⁺, чистота 100%.

Внешний вид: белое твердое вещество.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-(4,4-дифтор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон 8.

ЖХМС (ЭР^+): 370/372/374 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 99,4%.

Внешний вид: бежевое твердое вещество.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[4,4-дифтор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон, изомер В, 9.

5 Хиральное разделение (НЖХ, Chiralpak AD, 50×216 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 25°C, элюент: от 20% iPrOH) давало

- 28 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[4,4-дифтор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер В, 9, в виде бежевого масла.

Выход: 41%.

10 ЖХМС (ЭР^+): 370/372/374 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 95,2%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 5,29 мин (другой энантиомер: ВУ 4,72 мин), ЭИ 100%.

15 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-(1,4,4-триметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон 10.

ЖХМС (ЭР^+): 362/364/366 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 99,7%.

Внешний вид: белое твердое вещество.

2-(3-Бром-2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 11.

20 ЖХ-МС (ЭР^+): 414/416/418 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 100%.

Внешний вид: почти белое твердое вещество.

2-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 12.

ЖХМС (ЭР^+): 365/367/369 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 100%.

25 Внешний вид: белое твердое вещество.

2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 13.

ЖХМС (ЭР^+): 340/342 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 100%.

Внешний вид: почти белое твердое вещество.

30 N-{(1S)-2-[(2-Хлор-6-метилфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метансульфонамид 14.

ЖХМС (ЭР^+): 407/409 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 100%.

Внешний вид: коричневое липкое масло.

N-{(1S)-2-[(2-Хлор-6-цианофенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метансульфонамид 15.

ЖХМС (ЭР^+): 418/420 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 95,2%.

5 Внешний вид: коричневое липкое масло.

2-(3,5-Дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 16.

ЖХМС (ЭР^+): 365/367/369 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

Внешний вид: почти белое твердое вещество

10 2-(2-Бром-6-метоксифенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 17.

ЖХМС (ЭР^+): 374/376 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 97,3%.

2-(3-Хлор-5-метилпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 18.

15 ЖХМС (ЭР^+): 315/317 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

3-Хлор-2-{2-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 19.

ЖХМС (ЭР^+): 341/343 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

20 Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 5,78 мин (другой энантиомер: ВУ 11,88 мин), ЭИ 94,5%.

Внешний вид: белое твердое вещество.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 20.

25 ЖХМС (ЭР^+): 350/352/354($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА 50/50/0,1): ВУ 4,37 мин, ЭИ 96,1%.

Внешний вид: бежевое твердое вещество.

30 3-Хлор-2-{2-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 21.

ЖХМС (ЭР^+): 341/343 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 99,3%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 11,88 мин (другой энантиомер: ВУ 5,78 мин), ЭИ 96,2%.

Внешний вид: бежевое твердое вещество.

- 5 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 22.

ЖХМС (ЭР⁺): 350/352/354 (M+H)⁺, чистота 100%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1) ВУ 6,03 мин, ЭИ 99,3%.

- 10 Внешний вид: белое твердое вещество.

2-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 23.

ЖХМС (ЭР⁺): 413/415/417 (M+H)⁺, чистота 100%.

Внешний вид: почти белое масло.

- 15 3-Хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} бензонитрил 24.

ЖХМС (ЭР⁺): 403/405 (M+H)⁺, чистота 97,9%.

Внешний вид: почти белое масло.

- 20 2-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 25.

ЖХМС (ЭР⁺): 351/353/355 (M+H)⁺, чистота 100%.

Внешний вид: почти белое твердое вещество.

2-(2,6-Дихлор-4-фторфенил)-1-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 26.

- 25 ЖХМС (ЭР⁺): 368/370/372 (M+H)⁺, чистота 93,2%.

Внешний вид: почти белое твердое вещество.

2-[2-[(1S)-5-Бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]-3-хлорбензонитрил a125

ЖХМС (ЭР⁺): 403/405/407 (M+H)⁺, чистота 100%.

- 30 Внешний вид: белое твердое вещество.

2-(2-Хлор-6-фторфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон, изомер А, 132, и изомер В, 133.

Хиральное разделение (ЖХ, Chiralcel OJ, 50×450 мм, 80 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: 100% MeOH) давало:

- 18 мг 2-(2-хлор-6-фторфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер А, 132, в виде масла.

Выход: 30%.

ЖХМС (ЭР⁺): 416/418 (M+H)⁺, чистота 100%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak OJ-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: MeOH/ДЭА, 100/0,1): ВУ 4,34 мин, ЭИ 100%.

- 18 мг 2-(2-хлор-6-фторфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер В, 133, в виде твердого вещества.

Выход: 30%.

ЖХМС (ЭР⁺): 416/418 (M+H)⁺, чистота 100%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak OJ-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: MeOH/ДЭА, 100/0,1): ВУ 5,50 мин, ЭИ 99,6%.

2-(5-Хлор-1H-индол-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 134.

ЖХ-МС (ЭР⁺): 427/439/441 (M+H)⁺, чистота 99%.

Внешний вид: желтое твердое вещество.

С.2. Синтез 2-(2-хлор-6-метоксифенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 27.



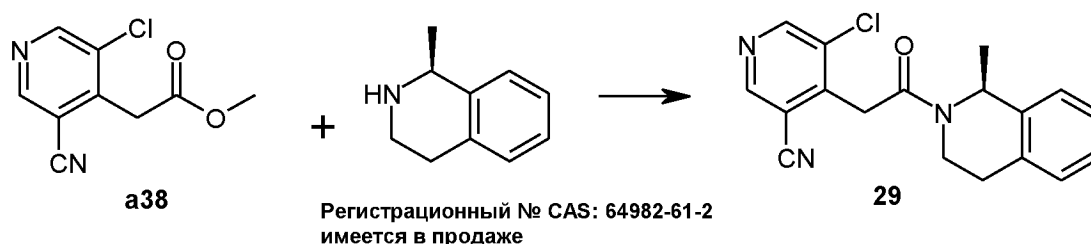
К раствору (2-хлор-6-метоксифенил)уксусной кислоты (имеется в продаже, 20 мг, 0,1 ммоль) и (1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (имеется в продаже, 15 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли COMU (53,26 мг, 0,12 ммоль) и ДИПЭА (40 мкл, 0,23 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение ночи, затем добавляли воду (2 мл). Реакционную смесь пропускали через картридж для разделения фаз Isolute®, дважды экстрагировали с помощью ДХМ

(2 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 18 мг 2-(2-хлор-6-метоксифенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 27.

5 Выход: 54%.

ЖХМС (ЭР^+): 330 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 91,9%.

С.3. Синтез 2-[2-хлор-6-(трифторметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 28.



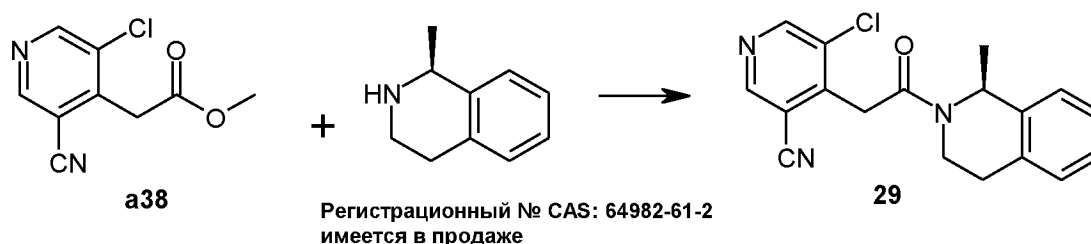
10 К раствору [2-хлор-6-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты (имеется в продаже, 24 мг, 0,1 ммоль) и (1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (имеется в продаже, 15 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли COMU (53,26 мг, 0,12 ммоль) и ДИПЭА (40 мкл, 0,23 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение ночи, затем добавляли воду (2 мл). Реакционную смесь пропускали

15 через картридж для разделения фаз Isolute®, дважды экстрагировали с помощью ДХМ (2 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 18 мг 2-[2-хлор-6-(трифторметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 28.

20 Выход: 48%.

ЖХМС (ЭР^+): 368 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 93,6%.

С.4. Синтез 5-хлор-4-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}пиридин-3-карбонитрила 29.



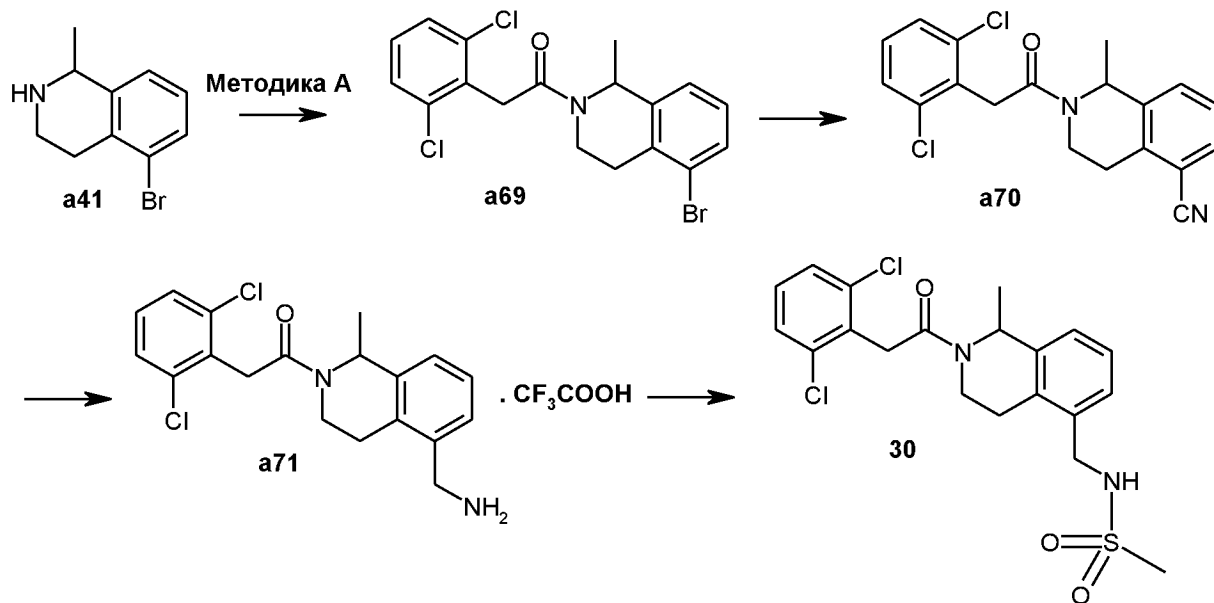
25 (1S)-1-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (имеется в продаже, 34,95 мг, 0,24 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл). При КТ добавляли триметилалюминий

(179,66 мг, 0,26 мл, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин. Затем добавляли метил-(3-хлор-5-цианопиридин-4-ил)ацетат а38 (50 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество триметилалюминия (179,66 мг, 0,26 мл, 0,26 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали с помощью MeOH, водой, затем смесь обрабатывали ультразвуком, фильтровали, дважды промывали с помощью MeOH. Затем раствор пропускали через кислотную колонку, дважды промывали с помощью MeOH и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 50 мг 5-хлор-4-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}пиридин-3-карбонитрила 29 в виде оранжевого масла.

Выход: 64%.

ЖХМС (ЭР⁺): 326/328/330 (M+H)⁺, чистота 100%.

С.5. Синтез N-({2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)метансульфонамида 30.



С.5.1. Синтез 1-(5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этанона а69.

Соединение а69 можно синтезировать по методике, аналогичной методике А с использованием в качестве исходных веществ 5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а41 и (2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты. Условия: ДМФ, ДИПЭА (4 экв.), 60°C, 2 ч.

Выход: 100% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 414/416/418 (М+Н)⁺, чистота 70%.

С.5.2. Синтез 2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбонитрила а70.

В атмосфере аргона 1-(5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этанон а69 (0,5 г, 0,85 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (99 мг, 85 мкмоль) и цианид цинка (0,20 г, 1,69 ммоль). Пробирку герметизировали и нагревали микроволновым излучением при 150°С в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, дважды промывали с помощью EtOAc и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc, дважды промывали насыщенным раствором NaHCO₃, один раз рассолом, затем концентрировали в вакууме и получали 580 мг 2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбонитрила а70 в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХМС (ЭР⁺): 359/361/363 (М+Н)⁺.

С.5.3. Синтез 1-[5-(аминометил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанонтрифторацетата а71.

2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбонитрил а70 (0,07 г, 0,19 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл). Добавляли хлорид никеля(II) (2 мг, 10 мкмоль) и смесь охлаждали до 0°С. В течение 3 ч порциями добавляли борогидрид натрия (21 мг, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем добавляли 5 н. водный раствор HCl до обеспечения кислой реакции. Смесь перемешивали в течение нескольких минут, затем добавляли MeOH. Раствор пропускали через кислую колонку, дважды промывали с помощью MeOH. Продукт элюировали с использованием 2 н. метанольного раствора аммиака. Содержащий аммиак раствор концентрировали в вакууме. Остаток дважды очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда, препаративная ЖХМС) и получали 30 мг 1-[5-(аминометил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанонтрифторацетата а71 в виде желтого масла.

Выход: 42%.

ЖХМС (ЭР⁺): 363/365/367 (М+Н)⁺, чистота 97,8%.

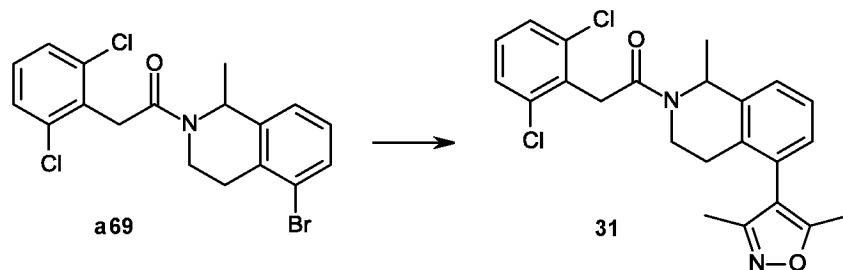
С.5.4. N-({2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)метансульфонамид 30.

1-[5-(Аминометил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанонтрифторацетат а71 (20 мг, 42 мкмоля) растворяли в ДХМ (3 мл). Добавляли ДИПЭА (15 мкл, 84 мкмоля) и метансульфонилхлорид (3 мкл, 42 мкмоля). Смесь перемешивали при КТ в течение 70 ч и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 10 мг N-({2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)метансульфонамида 30 в виде белого твердого вещества.

Выход: 54%.

ЖХМС (ЭР^+): 441/443/445 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 98%.

С.6. Методика С. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 31.



В пробирке в атмосфере аргона 1-(5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этанон а69 (50 мг, 0,12 ммоль), 3,5-диметилизоксазол-4-бороновую кислоту (25 мг, 0,18 ммоль) и K_2CO_3 (51 мг, 0,36 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл). Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (14 мг, 0,01 ммоль). Пробирку герметизировали и нагревали микроволновым излучением при 130°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc, обрабатывали ультразвуком, перемешивали, фильтровали, дважды промывали с помощью EtOAc, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС), затем растирали с Et_2O и получали 14 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 31 в виде желтого твердого вещества. Выход: 27%.

ЖХМС (ЭР^+): 429/431/433 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

Приведенные ниже соединения можно синтезировать по методике, аналогичной методике С.6. Если исходные вещества имеются в продаже, то они идентифицированы с помощью их регистрационных номеров CAS.

№	Исходные вещества	Условия	Время проведения реакции	Условия проведения очистки	Выход (%)
135	a125 и пиридин-3-бороновая кислота (регистрационный номер: 1692-25-7)	такие же, 130°C	90 мин	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	38
136	a125 и пиридин-4-бороновая кислота (регистрационный номер: 913835-65-1)	такие же, 130°C	90 мин	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	76
137	a125 и 2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (регистрационный номер: 827614-64-2)	такие же, 130°C	90 мин	ОФ, кислая среда (стандартная ЖХ)	59
138	a125 и пинаколовый эфир 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (регистрационный номер: 832114-00-8)	МВ*, 130°C	90 мин	ОФ, кислая среда (стандартная ЖХ)	61
139	a125 и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (регистрационный номер: 761446-44-0)	МВ, 130°C	90 мин	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	24
140	a125 и пинаколовый эфир 1-вос-пиразол-4-бороновой кислоты (регистрационный номер: 552846-17-0)	МВ, 130°C	2×60 мин	НФ с использованием 1% MeOH в ДХМ	48
141	a125 и пинаколовый эфир 1-вос-3,5-диметилпиразол-4-бороновой кислоты (регистрационный номер: 1073354-70-7)	МВ, 130°C	2×60 мин	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	65
142	a102 и пинаколовый эфир 1-вос-пиразол-4-бороновой кислоты (регистрационный номер: 552846-17-0)	МВ, 130°C	60 мин	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	34
143	a69-(S) и 2-метилпиридин-3-бороновая кислота (регистрационный номер: 899436-71-6)	115°C	120 мин	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	69
144	a69-(S) и 2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-	115°C	120 мин	НЖХ (колонка: 2-этилпиридин) с использованием	67

№	Исходные вещества	Условия	Время проведения реакции	Условия проведения очистки	Выход (%)
	ил)пиридин (регистрационный номер: 827614-64-2)			10% MeOH	
145	а69-(S) и пинаколовый эфир 1-вос-3,5-диметилпиразол-4-бороновой кислоты (регистрационный номер: 1073354-70-7)	115°C	120 мин	НЖХ (колонка: 2-этилпиридин) с использованием 10% MeOH	93

*МВ - микроволновое излучение

3-Хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 135

5 ЖХМС (ЭР⁺): 402/404 (M+H)⁺, чистота 100%.

3-Хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 136

ЖХМС (ЭР⁺): 402/404 (M+H)⁺, чистота 100%.

10 2-{2-[(1S)-5-(6-Аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}-3-хлорбензонитрилтрифторацетат 137

ЖХМС (ЭР⁺): 417/419 (M+H)⁺, чистота 98%.

3-Хлор-2-{2-[(1S)-5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 138

ЖХМС (ЭР⁺): 420/422 (M+H)⁺, чистота 98%.

15 3-Хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 139

ЖХМС (ЭР⁺): 405/407 (M+H)⁺, чистота 96%.

3-Хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 140

20 ЖХМС (ЭР⁺): 391/393 (M+H)⁺, чистота 100%.

3-Хлор-2-{2-[(1S)-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 141

ЖХМС (ЭР⁺): 419/421 (M+H)⁺, чистота 100%.

25 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 142

ЖХМС (ЭР⁺): 400/402/404 (M+H)⁺, чистота 91%.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2-метилпиридин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 143

ЖХМС (ЭР⁺): 425/427/429 (M+H)⁺, чистота 91%.

5 1-[(1S)-5-(6-Аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон 144

ЖХМС (ЭР⁺): 426/428/430 (M+H)⁺, чистота 97%.

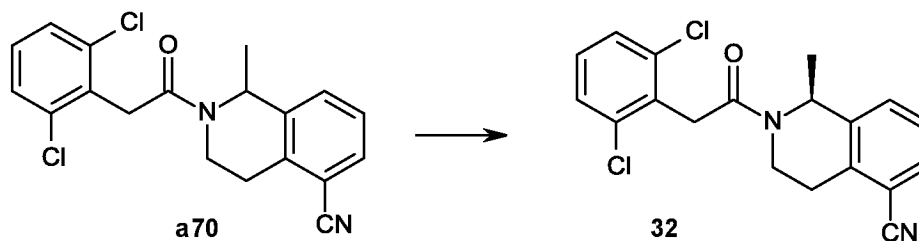
Внешний вид: желтое твердое вещество.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 145

10 ЖХМС (ЭР⁺): 428/430/432 (M+H)⁺, чистота 96%.

Внешний вид: бежевое твердое вещество.

С.7. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбонитрила 32.



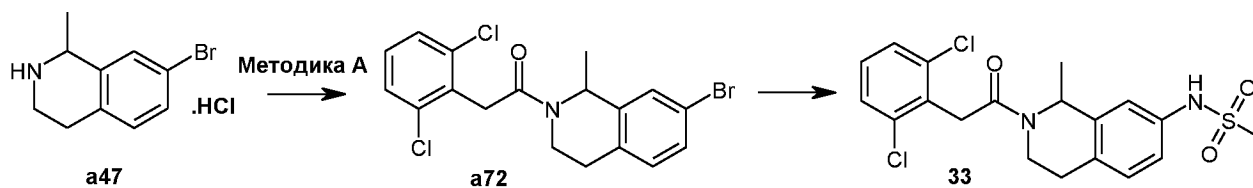
15 2-[2-(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-карбонитрил **a70** очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ), затем проводили хиральное разделение (НЖХ, Whelko 01(R,R), 50×227 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 25°C, элюент: от 20 до 25% MeOH) и получали 20 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбонитрила **32** в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 4%.

ЖХМС (ЭР⁺): 359/361/363 (M+H)⁺, чистота 100%.

25 Хиральный анализ (ЖХ, Whelko-01 (R,R), 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 10,91 мин (другой энантиомер: при 13,62 мин), ЭИ 100%.

С.8. Синтез N-{2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил}метансульфонамида **33**.



С.8.1. Синтез 1-(7-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этанона а72.

Соединение а72 можно синтезировать по методике, аналогичной методике А, с использованием в качестве исходных веществ 7-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а47 и (2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты. Условия: ДМФ, ДИПЭА (4 экв.), КТ, в течение ночи. Очистка: хроматография с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ). Выход: 26% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 412/414/416/418 (M+H)⁺, чистота 100%.

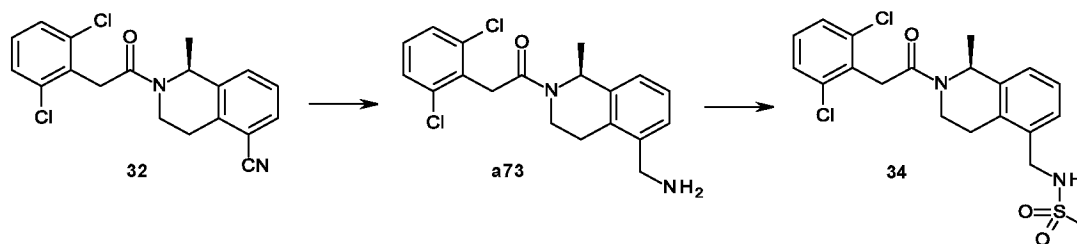
С.8.2. Синтез N-{2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил}метансульфонамида 33.

В атмосфере аргона 1-(7-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этанон а72 (50 мг, 0,12 ммоль), метансульфонамид (23 мг, 0,24 ммоль) и раствор трикалийфосфата (79 мг, 0,36 ммоль) в воде (0,5 мл) растворяли в ДМФ (3 мл). Добавляли (1R,2R)-(-)-1,2-диаминоциклогексан (5,8 мкл, 48 мкмоль) и CuI (4,6 мг, 24 мкмоль). Смесь перемешивали при 150°C в течение 13 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc, обрабатывали ультразвуком, перемешивали, фильтровали, дважды промывали с помощью EtOAc, затем концентрировали в вакууме. Остаток дважды очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 12 мг N-{2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил}метансульфонамида 33 в виде белого твердого вещества.

Выход: 23%.

ЖХМС (ЭР⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, чистота 100%.

С.9. Синтез N-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)метансульфонамида 34.



С.9.1. Синтез 1-[(1S)-5-(аминометил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона а73.

5 (1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбонитрил 32 (435 г, 1,21 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли хлорид никеля(II) (14 мг, 60 мкмоль) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли борогидрид натрия (92 мг, 2,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. При 0°C добавляли хлорид никеля(II) (14 мг, 60 мкмоль) и борогидрид натрия (92 мг, 2,42 ммоль) и смесь перемешивали при КТ.

10 Поскольку реакция протекала очень медленно в течение 3 дней 3 порциями добавляли борогидрид натрия (276 мг, 7,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение всего 7 дней, затем охлаждали до 0°C. Добавляли 5 н. водный раствор HCl до обеспечения кислой реакции, смесь перемешивали в течение нескольких минут, затем добавляли MeOH. Раствор пропускали через кислую колонку, дважды промывали с помощью MeOH.

15 Продукт элюировали с использованием 2 н. метанольного раствора аммиака. Содержащий аммиак раствор концентрировали в вакууме. Остаток дважды очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда, препаративная ЖХМС) и получали 190 мг 1-[(1S)-5-(аминометил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона а73 в виде желтого масла.

20

Выход: 43%.

ЖХМС (ЭР⁺): 363/365/367 (M+H)⁺.

С.9.2. Синтез N-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)метансульфонамида 34.

25

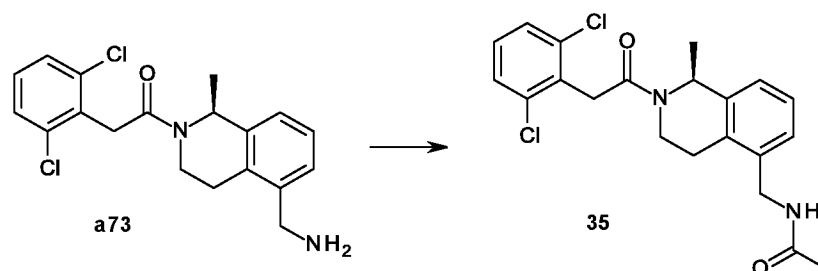
1-[(1S)-5-(Аминометил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон а73 (20 мг, 55 мкмоль) растворяли в ДХМ (850 мкл). ДИПЭА (19 мкл, 0,11 ммоль) и добавляли метансульфонилхлорид (4 мкл, 55 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч, затем концентрировали в

вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 4 мг N-((1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метил)метансульфонамида 34 в виде белого твердого вещества.

5 Выход: 19%.

ЖХМС (ЭР⁺): 441/443/435 (M+H)⁺, чистота 100%.

С.10. Синтез N-((1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метил)ацетамида 35.

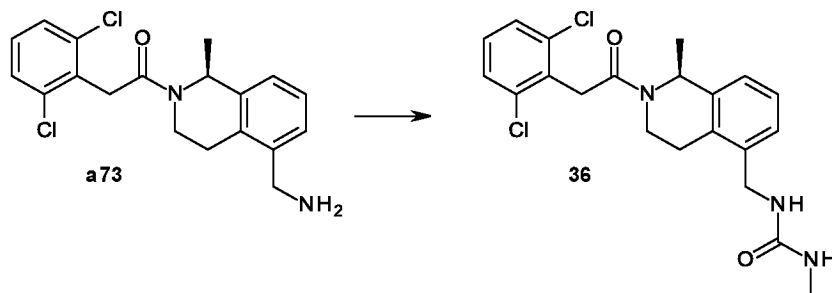


10 1-[(1S)-5-(Аминометил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон а73 (20 мг, 55 мкмоль) растворяли в ДХМ (3 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (19 мкл, 0,11 ммоль) и ацетилхлорид (4 мкл, 55 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 5 мг N-((1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метил)ацетамида 35 в виде белого твердого вещества.

Выход: 25%.

ЖХМС (ЭР⁺): 405/407/409 (M+H)⁺, чистота 100%.

20 С.11. Синтез 1-((1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метил)-3-метилмочевины 36.



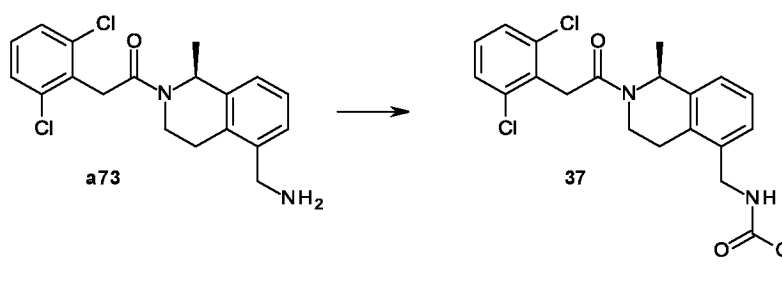
1-[(1S)-5-(Аминометил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон а73 (20 мг, 55 мкмоль) растворяли в ДХМ (3 мл).

Добавляли (метилимино)(оксо)метан (3 мг, 55 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 5,7 мг 1-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)-3-метилмочевины 36 в виде белого твердого вещества.

Выход: 25%.

ЖХМС (ЭР⁺): 420/422/424 (M+H)⁺, чистота 99,2%.

С.12. Синтез метил-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)карбамата 37.



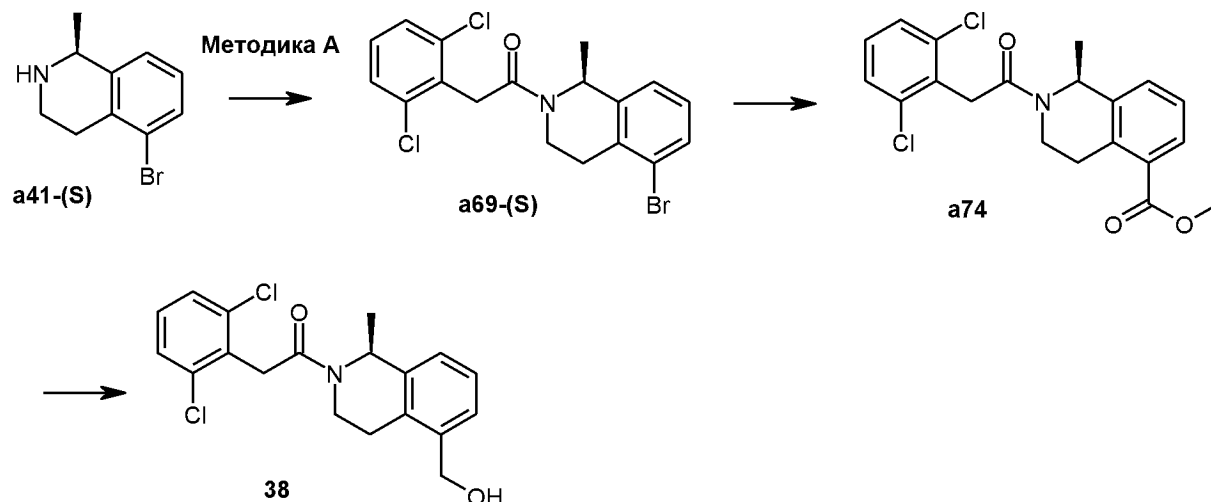
1-[(1S)-5-(Аминометил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон **a73** (20 мг, 55 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл).

Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (19 мкл, 0,11 ммоль) и метилхлорформиат (4 мкл, 55 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 9,5 мг метил-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)карбамата **37** в виде желтого смолообразного вещества.

Выход: 41%.

ЖХМС (ЭР⁺): 421/423/425 (M+H)⁺, чистота 97,7%.

С.13. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 38.



С.13.1. Синтез 1-[(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона а69-(S).

Соединение а69-(S) можно синтезировать по методике, аналогичной методике А, с использованием в качестве исходных веществ (1S)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а41-(S) и (2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты. Условия: ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ, в течение ночи. Условия очистки: колоночная хроматография с использованием 40% ДХМ в н-гептане в качестве элюента.

Выход: 86%.

ЖХМС (ЭР^+): 412/414/416/418 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 99%.

С.13.2. Синтез метил-(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-карбоксилата а74.

К суспензии 1-[(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона а69-(S) (2 г, 4,84 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли дибром[(S)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]палладий (II) (420 мг, 0,47 ммоль) и ДИПЭА (2,6 мл, 15 ммоль). Смесь перемешивали в автоклаве при давлении монооксида углерода, равном 8 бар, при 120°C в течение ночи.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество выливали в EtOAc (300 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл), 1 н. водным раствором HCl (100 мл) и водой (250 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в

вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 1,17 г метил-(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата а74 в виде белого твердого вещества.

5 Выход: 61%.

ЖХМС (ЭР^+): 392/394/396 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 99%.

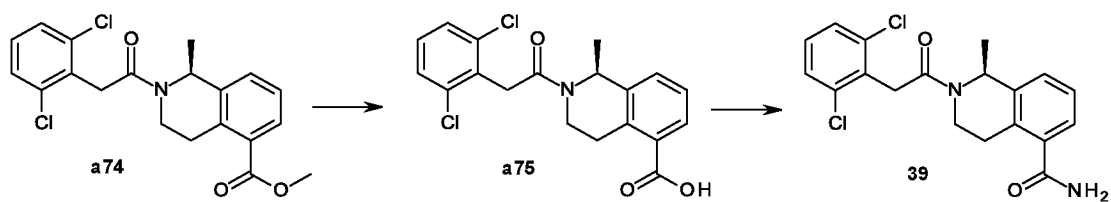
С.13.3. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 38.

К раствору метил-(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-
10 тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата а74 (660 мг, 1,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) при КТ добавляли борогидрид лития (380 мг, 16,57 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, выливали в EtOAc (100 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (50 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток сначала очищали с помощью колоночной
15 хроматографии с использованием 2% MeOH в ДХМ. Вторую очистку с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) проводили с использованием 90 мг неочищенного соединения и получали 49 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 38 в виде белого твердого вещества.

20 Выход: 8%.

ЖХМС (ЭР^+): 364/366/368 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 99%.

С.14. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамида 39.



25 С.14.1. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоновой кислоты а75.

Метил-(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилат а74 (650 мг, 1,66 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли 5 н. водный раствор NaOH (1,66 мл, 8,28 ммоль).

30 Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, затем ей давали нагреться до КТ.

Добавляли 12 н. водный раствор HCl до обеспечения кислой реакции.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc. После обработки ультразвуком образовывался осадок, его отфильтровывали и дважды промывали с помощью EtOAc. Фильтрат

5 концентрировали в вакууме и получали 550 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоновой кислоты а75 в виде желтого смолообразного вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 88% (неочищенная).

10 ЖХМС (ЭР⁺): 378/380/382 (M+H)⁺.

С.14.2. Методика В. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамиды 39.

(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоновую кислоту а75 (50 мг, 0,13 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл).

15 Добавляли ДИПЭА (117 мкл, 0,66 ммоль), ВОР (70 мг, 0,16 ммоль) и аммиак (7 н. раствор в MeOH, 57 мкл, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc, затем последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой

20 сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 27 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамиды 39 в виде желтого масла. Выход: 54%.

25 ЖХМС (ЭР⁺): 377/379/381 (M+H)⁺, чистота 98%.

Приведенные ниже соединения можно синтезировать по методике, аналогичной методике В.

№	Исходные вещества	Условия	Время проведения реакции	Условия проведения очистки	Выход (%)
40	кислота: а75 амин: метиламингидрохлорид (1 экв.)	ДМФ, ДИПЭА (5 экв.), 70°C	в течение ночи (PLS)	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	46
41	кислота: а75 амин: диметиламин (1 экв.)	ДМФ, ДИПЭА (5 экв.), 70°C	в течение ночи (PLS)	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	43
42	кислота: а75	ДХМ, ТЭА (2	в течение ночи	устройство для	78

№	Исходные вещества	Условия	Время проведения реакции	Условия проведения очистки	Выход (%)
	амин: изопропиламин (1 экв.)	экв.), КТ	(PLS)	разделения фаз, щелочная среда, ОФ-ЖХМС	
43	кислота: а75 амин: пирролидин (1 экв.)	ДХМ, ТЭА (2 экв.), КТ	в течение ночи (PLS)	устройство для разделения фаз, ОФ-ЖХМС, щелочная среда	16
44	кислота: а75 амин: метилпирролидин (1 экв.)	ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ	в течение ночи	устройство для разделения фаз, ОФ-ЖХМС, щелочная среда	23
45	кислота: а75 амин: трифторэтиламин (1 экв.)	ДХМ, ТЭА (2 экв.), КТ	в течение ночи (PLS)	устройство для разделения фаз, ОФ-ЖХМС, щелочная среда	41
46	кислота: а75 амин: этиламин (1 экв.)	ДХМ, ТЭА (2 экв.), КТ	в течение ночи	устройство для разделения фаз, ОФ-ЖХМС, щелочная среда	38
47	кислота: а75 амин: морфолин (1 экв.)	ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ	в течение ночи (PLS)	устройство для разделения фаз, ОФ-ЖХМС, щелочная среда	37
48	кислота: а75 амин: 4-(трифторметил) пиперидин (1 экв.)	ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ	в течение ночи (PLS)	устройство для разделения фаз, ОФ-ЖХМС, щелочная среда	42
49	кислота: а75 амин: 2,5-диметилпирролидин (1 экв.)	ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ	в течение ночи (PLS)	устройство для разделения фаз, ОФ-ЖХМС, щелочная среда	29
50	кислота: а75 амин: 4Н-1,2,4-триазол-3-амин (1 экв.)	ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ	в течение ночи (PLS)	устройство для разделения фаз, ОФ-ЖХМС, щелочная среда	25
51	кислота: а75 амин: 3-пирролидинол (1 экв.)	ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ	в течение ночи (PLS)	ОФ, щелочная среда-стандартная ЖХ	73
52	кислота: а75 амин: 3,3-дифторпирролидин-гидрохлорид (1 экв.)	ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ	в течение ночи (PLS)	ОФ, щелочная среда-стандартная ЖХ	68

(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-N,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид 40.

ЖХМС (ЭР⁺): 391/393/395 (M+H)⁺, чистота 97,7%.

5 Внешний вид: почти белое твердое вещество.

(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-N,N,1-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид 41. ЖХМС (ЭР⁺): 405/407/409 (M+H)⁺, чистота 96,8%.

Внешний вид: желтое масло.

(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид 42.

ЖХМС (ЭР^+): 419/421/423 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

5 Внешний вид: белое твердое вещество.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 43.

ЖХМС (ЭР^+): 459/461/463 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

Внешний вид: белое твердое вещество.

10 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(2-метилпирролидин-1-ил)карбонил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 44.

ЖХМС (ЭР^+): 445/447/449 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

Внешний вид: белое твердое вещество.

15 (1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид 45.

ЖХМС (ЭР^+): 431/433/435 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

Внешний вид: белое твердое вещество.

(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-N-этил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид 46.

20 ЖХМС (ЭР^+): 405/407/409 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 95%.

Внешний вид: белое твердое вещество.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(морфолин-4-илкарбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 47.

ЖХМС (ЭР^+): 447/449/451 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

25 Внешний вид: белое твердое вещество.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-{4-(трифторметил)пиперидин-1-ил}карбонил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 48.

ЖХМС (ЭР^+): 513/515/517 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

Внешний вид: желтое твердое вещество.

30 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(2,5-диметилпирролидин-1-ил)карбонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 49.

ЖХМС (ЭР^+): 459/461/463 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 96%.

Внешний вид: белое твердое вещество.

(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид 50.

ЖХМС (ЭР^+): 444/446/448 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 93,7%.

5 Внешний вид: белое твердое вещество.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-{[3-гидроксипирролидин-1-ил]карбонил}-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 51.

ЖХМС (ЭР^+): 447/449/451 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

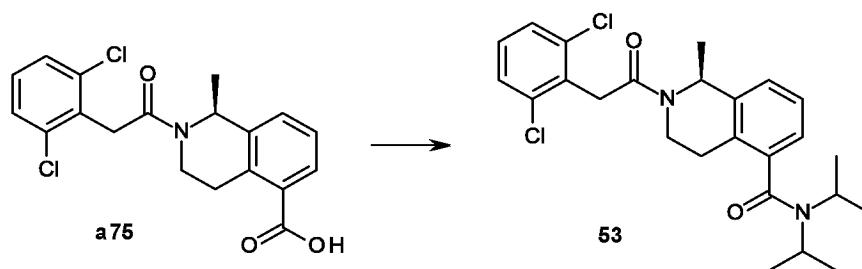
Внешний вид: белое твердое вещество.

10 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-{(3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил}-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 52.

ЖХМС (ЭР^+): 467/469/471 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

Внешний вид: светло-желтое масло.

15 С.15. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N,N-ди(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид 53.



(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоновую кислоту **a75** (200 мг, 0,53 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл).

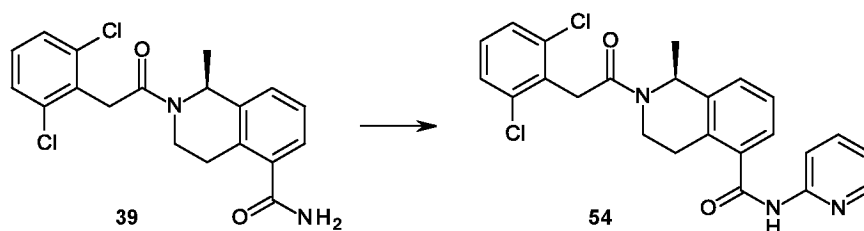
Добавляли тионилхлорид (193 мкл, 2,64 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ДХМ (2 мл). Раствор охлаждали до 0°C. Добавляли диизопропиламин (347 мкл, 2,64 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc, затем последовательно промывали 0,5 н. водным раствором HCl и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 19 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N,N-

ди(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамида 53 в виде желтого твердого вещества.

Выход: 8%.

ЖХМС (ЭР^+): 461/463/465 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

- 5 С.16. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамида 54.



- 10 К раствору (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамида 39 (85 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при КТ добавляли 2-бромпиридин (53 мг, 0,34 ммоль), трикалийфосфат (98 мг, 0,45 ммоль), (1R,2R)-(-)-1,2-диаминоциклогексан (27 мкл, 0,225 ммоль) и CuI (21 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 дней.

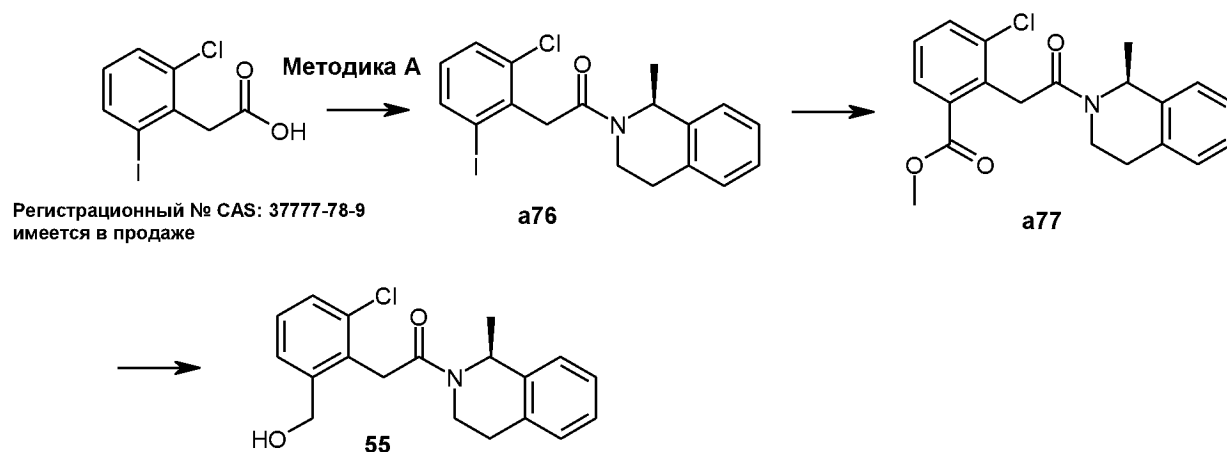
Реакционную смесь охлаждали до КТ и реакцию останавливали 1 н. водным раствором HCl, затем смесь трижды экстрагировали с помощью ДХМ.

- 15 Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 26 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамида 54 в виде желтого твердого вещества.

- 20 Выход: 25%.

ЖХМС (ЭР^+): 454/456/458 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 99,4%.

С.17. Синтез 2-[2-хлор-6-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 55.



С.17.1. Синтез 2-(2-хлор-6-йодфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а76.

Соединение а76 можно синтезировать по методике, аналогичной методике А, с использованием в качестве исходных веществ (1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и (2-хлор-6-йод)уксусной кислоты. Условия: ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ, в течение ночи.

Выход: 45% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 426/428 (М+Н)⁺.

С.17.2. Синтез метил-3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензоата а77.

2-(2-Хлор-6-йодфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а76 (350 мг, 0,82 ммоль) при КТ растворяли в MeOH (15 мл).

добавляли ТЭА (170 мг, 1,64 ммоль) и ((S)-БИНАФ)PdBr₂ (73 мг, 0,08 ммоль).

Смесь выдерживали в атмосфере СО при 60°С в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит®, промывали с помощью MeOH и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием вплоть до 2% MeOH в ДХМ и получали 55 мг метил-3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензоата а77.

Выход: 19%.

ЖХМС (ЭР⁺): 358/360/362 (М+Н)⁺.

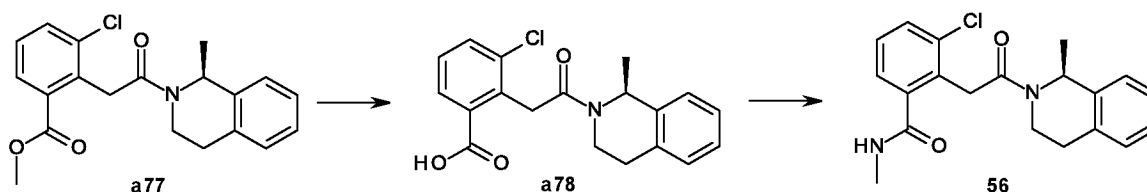
С.17.3. Синтез 2-[2-хлор-6-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 55.

Раствор метил-3-хлор-2-[2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]бензоата а77 (15 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (3 мл) охлаждали до 0°C и добавляли алюмогидрид лития (5 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, затем реакцию останавливали 1 н. водным раствором HCl (1 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой дважды промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 3 мг 2-[2-хлор-6-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 55 в виде бежевого твердого вещества.

Выход: 22%.

ЖХМС (ЭР⁺): 330/332/334 (M+H)⁺, чистота 100%.

С.18. Синтез 3-хлор-N-метил-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензамида 56.



С.18.1. Синтез 3-хлор-2-[2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]бензойной кислоты а78.

Метил-3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензоат а77 (40 мг, 0,11 ммоль) при КТ растворяли в смеси ТГФ/вода (4:1, 5 мл). Добавляли гидроксид лития (8 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и реакцию останавливали 1 н. водным раствором HCl, затем смесь трижды экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 34 мг 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензойной кислоты а78, которую использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 88% (неочищенная).

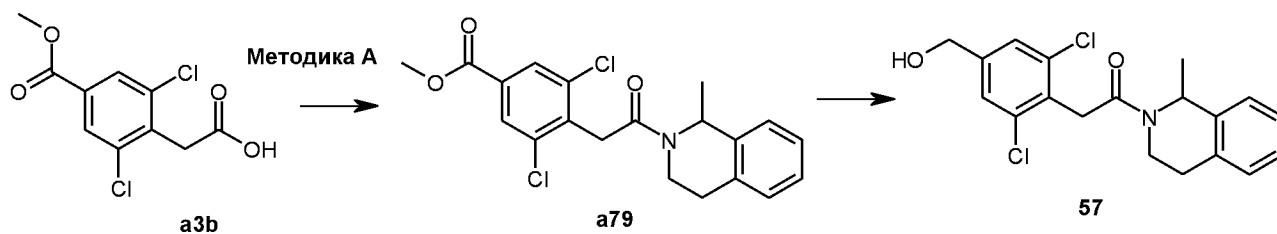
ЖХМС (ЭР⁺): 344/346/348 (M+H)⁺.

С.18.2. Синтез 3-хлор-N-метил-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензамида 56.

- 3-Хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензойную кислоту а78 (16 мг, 0,05 ммоль) и метиламингидрохлорид (3,2 мг, 0,05 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (3 мл). Затем добавляли ТЭА (14 мг, 0,14 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат (23 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь переносили в ДХМ (25 мл) и дважды промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 .
- Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 4 мг 3-хлор-N-метил-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензамида 56 в виде белого твердого вещества.
- Выход: 24%.

ЖХМС (ЭР^+): 357/359/361 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

С.19. Синтез 2-[2,6-дихлор-4-(гидроксиметил)фенил]-1-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанона 57.



- С.19.1. Синтез метил-3,5-дихлор-4-[2-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-оксоэтил]бензоата а79.

- Соединение а79 можно синтезировать по методике, аналогичной методике А, с использованием в качестве исходных веществ 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и [2,6-дихлор-4-(метоксикарбонил)фенил]уксусной кислоты а3b. Условия: ДХМ, ДИПЭА (5 экв.), КТ, в течение ночи.
- Выход: 140% (неочищенный).
- ЖХМС (ЭР^+): 392/394/396 ($\text{M}+\text{H}^+$).

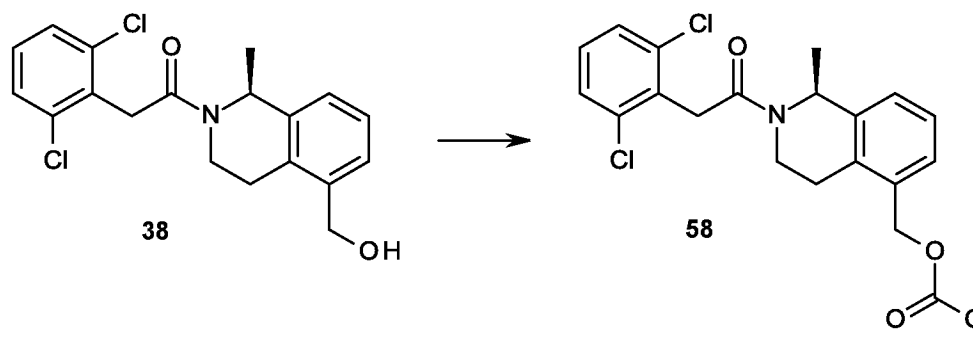
С.19.2. Синтез 2-[2,6-дихлор-4-(гидроксиметил)фенил]-1-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанона 57.

Метил-3,5-дихлор-4-[2-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-оксоэтил]бензоат а79 (100 мг, 0,18 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл). Добавляли борогидрид лития (10 мкл, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакцию останавливали путем добавления 1 н. водного раствора HCl, затем смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 1 н. водном растворе HCl и дважды экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с Et₂O и получали 58 мг 2-[2,6-дихлор-4-(гидроксиметил)фенил]-1-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанона 57 в виде белого твердого вещества.

Выход: 89%.

ЖХМС (ЭР⁺): 364/366/368 (M+H)⁺, чистота 100%.

С.20. Синтез {(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метилметилкарбоната 58.

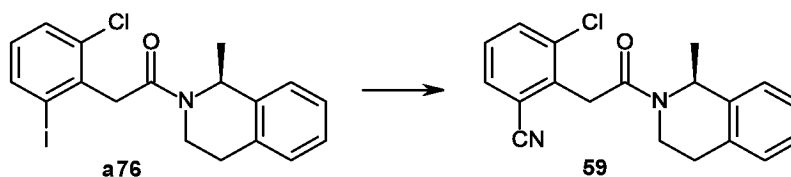


2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 38 (25 мг, 68 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Добавляли ДИПЭА (24 мкл, 0,14 ммоль) и метилхлорформиат (5 мкл, 68 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ. В течение 30 дней четырежды добавляли метилхлорформиат (5 мкл, 68 мкмоль). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 16 мг {(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метилметилкарбоната 58 в виде желтого смолообразного вещества.

Выход: 55%.

ЖХМС (ЭР⁺): 422/424/426 (M+H)⁺, чистота 100%.

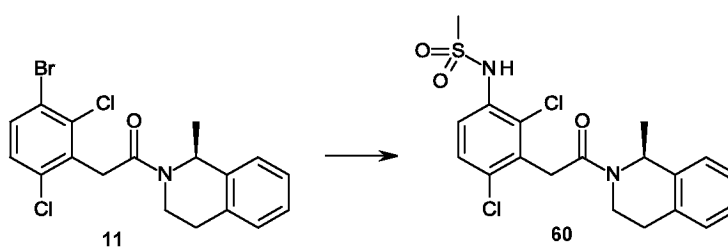
С.21. Синтез 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрила 59.



- 5 2-(2-Хлор-6-йодфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а76 (40 мг, 0,09 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Добавляли цианид цинка (22 мг, 0,19 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (10 мг, 0,05 ммоль). Смесь обрабатывали микроволновым излучением при 150°C в течение 1 ч. Реакционную смесь переносили в ДХМ (25 мл) и дважды промывали
- 10 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 5 мг 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрила 59 в виде желтого масла.
- 15 Выход: 20%.

ЖХМС (ЭР⁺): 325/327/329 (M+H)⁺, чистота 94%.

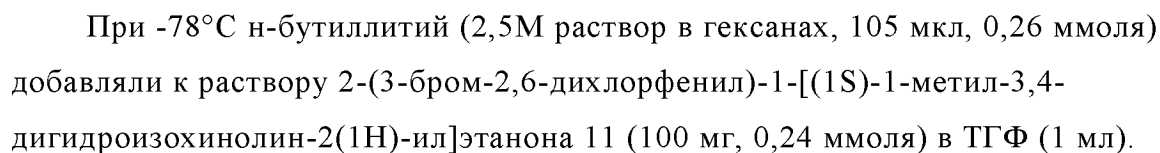
С.22. Синтез N-(2,4-дихлор-3-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}фенил)метансульфонамида 60.



- 20 К раствору 2-(3-бром-2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 11 (100 мг, 0,24 ммоль) в ДМФ (600 мкл) при КТ добавляли метилсульфонамид (46 мг, 0,48 ммоль), CuI (9 мг, 48 мкмоль), (1R,2R)-(-)-1,2-диаминоциклогексан (11 мг, 96 мкмоль) и трикалийфосфат (159 мг, 0,72 ммоль). Смесь перемешивали при 150°C в течение
- 25 3 дней. Реакционную смесь охлаждали до КТ, реакцию останавливали водой, затем смесь трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой

Выход: 30%.

10

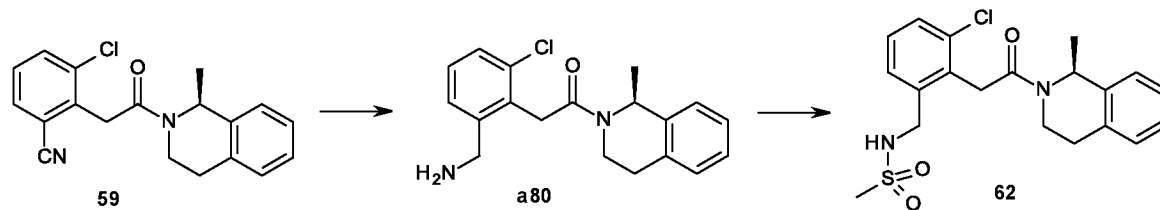


15

Выход: 21%.

ЖХМС (ЭР⁺): 380/382/384 (М+Н)⁺, чистота 92,3%.

С.24. Синтез N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензил)метансульфонамида 62.



С.24.1. Синтез 2-[2-(аминометил)-6-хлорфенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а80.

3-Хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 59 при КТ растворяли в MeOH (20 мл), затем добавляли хлорид никеля(II) (1 г, 4 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли борогидрид натрия (162 мг, 4,29 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 дней и при 50°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, реакцию останавливали 2 н. водным раствором HCl, смесь фильтровали через кислую колонку, которую затем промывали 2М раствором аммиака в MeOH. Содержащий аммиак раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 50 мг 2-[2-(аминометил)-6-хлорфенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона а80.

Выход: 14%.

ЖХМС (ЭР⁺): 329/331 (M+H)⁺.

С.24.2. Синтез N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензил)метансульфонамида 62.

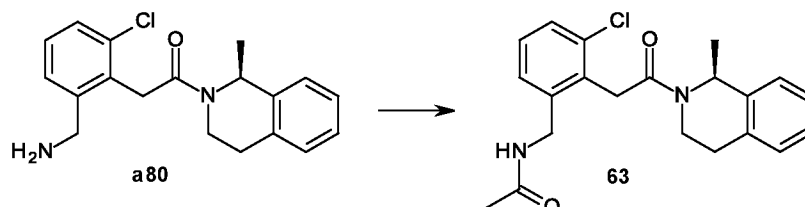
ДИПЭА (26 мкл, 0,15 ммоль) при КТ добавляли к раствору 2-[2-(аминометил)-6-хлорфенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона а80 (25 мг, 76 мкмоль) в ДХМ (4 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли метансульфонилхлорид (9 мг, 76 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем переносили в ДХМ (25 мл) и дважды промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 10 мг N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-

дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензил)метансульфонамида 62 в виде бесцветного масла.

Выход: 32%.

ЖХМС (ЭР⁺): 407/409 (M+H)⁺, чистота 95%.

- 5 С.25. Синтез N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензил)ацетамида 63.

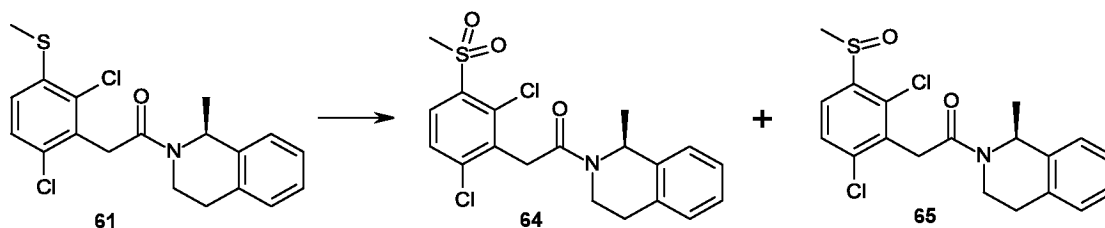


- 10 ДИПЭА (26 мкл, 0,15 ммоль) при КТ добавляли к раствору 2-[2-(аминометил)-6-хлорфенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а80 (25 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (4 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли ацетилхлорид (6 мг, 76 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем переносили в ДХМ (25 мл) и дважды промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с
- 15 помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 6,5 мг N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензил)ацетамида 63 в виде бесцветного масла.

Выход: 23%.

ЖХМС (ЭР⁺): 371/373 (M+H)⁺, чистота 94%.

- 20 С.26. Синтез 2-[2,6-дихлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 64 и 2-[2,6-дихлор-3-(метилсульфинил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 65.



- 25 2-[2,6-Дихлор-3-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 61 (120 мг, 0,31 ммоль) при КТ растворяли

в ДХМ (5 мл) и добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (94 мг, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем трижды экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме.

5 Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 2 фракции:

- 16 мг 2-[2,6-дихлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 64 в виде коричневого масла.

Выход: 12%.

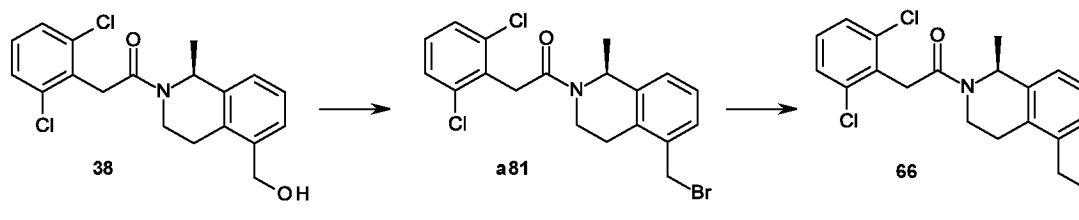
10 ЖХМС (ЭР^+): 412/414/416 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 95%.

- 47 мг 2-[2,6-дихлор-3-(метилсульфинил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 65 в виде белого твердого вещества (после второй очистки с помощью колоночной хроматографии с использованием от 0 до 20% MeOH в ДХМ в качестве элюента).

15 Выход: 37%.

ЖХМС (ЭР^+): 396/398/400 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 96,9%.

С.27. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(метилсульфонил)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 66.



20 С.27.1. Синтез 1-[(1S)-5-(бромметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона a81.

К раствору 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 38 (202 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (3 мл) при КТ по каплям добавляли трибромид фосфора (100 мкл, 1,0 ммоль). Смесь

25 перемешивали при КТ в течение ночи, затем разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 234 мг 1-[(1S)-5-(бромметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона a81.

Выход: 94% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР^+): 428/430/432 ($\text{M}+\text{H}^+$).

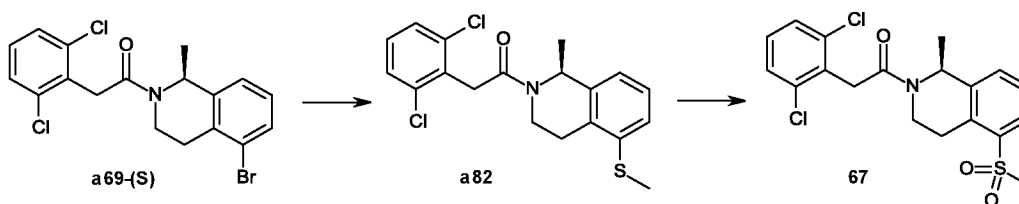
С.27.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(метилсульфанил)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 66.

5 К раствору 1-[(1S)-5-(бромметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона а81 (23 мг, 54 мкмоль) в ТГФ (1 мл) при КТ добавляли метоксид натрия (4 мг, 54 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 8 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(метилсульфанил)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 66 в виде масла.

Выход: 38%.

ЖХМС (ЭР^+): 394/396/398 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 98%.

15 С.28. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 67.



С.28.1. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а82.

20 Метоксид натрия (360 мг, 4,84 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (112 мг, 0,19 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (90 мг, 97 мкмоль) и 1-[(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон а69-(S) (400 мг, 0,97 ммоль) при КТ растворяли в толуоле (8 мл). Смесь перемешивали при нагревании микроволновым излучением при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 460 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфанил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона а82, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

30 Выход: 125% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР^+): 380/382/384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

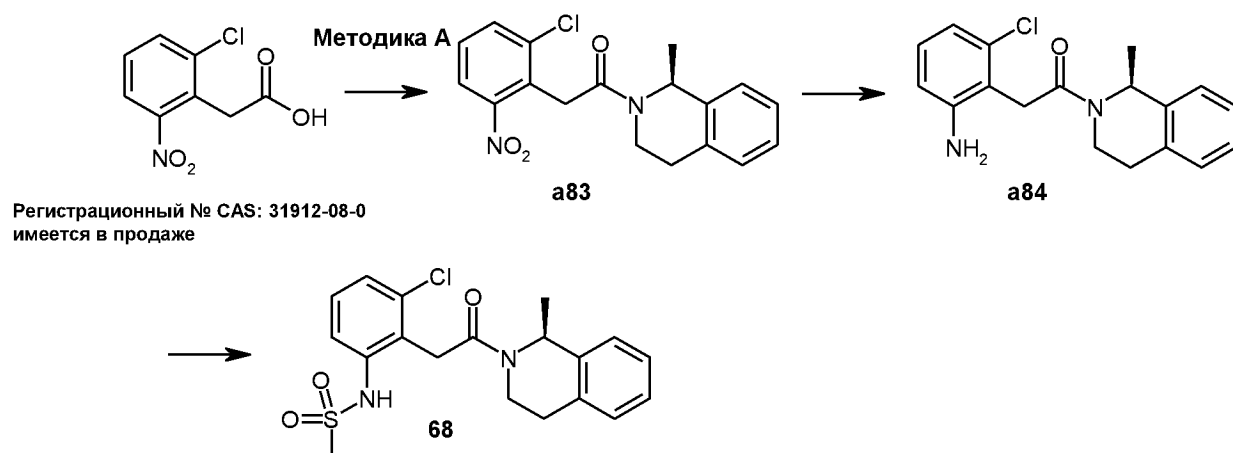
С.28.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 67.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а82 (4,6 г, 12,10 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (640 мл) и добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (7,6 г, 33,88 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем трижды экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 1,55 г 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 67 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 31%.

ЖХМС (ЭР^+): 412/414/416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, чистота 100%.

С.29. Синтез N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}фенил)метансульфонамида 68.



С.29.1. Синтез 2-(2-хлор-6-нитрофенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а83.

Соединение а83 можно синтезировать по методике, аналогичной методике А, с использованием в качестве исходных веществ (1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и (2-хлор-6-нитрофенил)уксусной кислоты. Условия: ДХМ, ДИПЭА (1,2 экв.), КТ, в течение ночи. Условия очистки: хроматография с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ).

Выход: 66%.

ЖХМС (ЭР^+): 345/347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

С.29.2. Синтез 2-(2-амино-6-хлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а84.

2-(2-Хлор-6-нитрофенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а83 (500 мг, 1,45 ммоль) при КТ растворяли в АсОН (20 мл) и добавляли железо (405 мг, 7,25 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , затем трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 456 мг 2-(2-амино-6-хлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а84, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

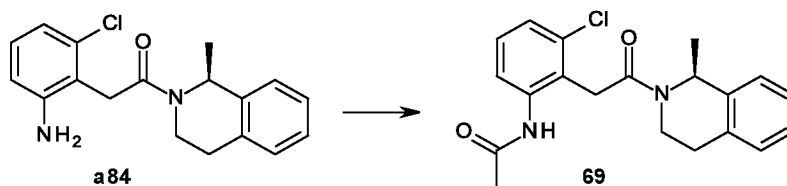
ЖХМС (ЭР^+): 315/317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, чистота 100%.

С.29.3. Синтез N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}фенил)метансульфонамида 68.

2-(2-Амино-6-хлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а84 (50 мг, 0,16 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (10 мл), затем добавляли ДИПЭА (31 мг, 0,24 ммоль) и метансульфонилхлорид (19 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 11 мг N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}фенил)метансульфонамида 68 в виде почти белого твердого вещества. Выход: 18% (за 2 стадии).

ЖХМС (ЭР^+): 393/395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, чистота 99,1%.

С.30. Синтез N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}фенил)ацетамида 69.



2-(2-Амино-6-хлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а84 (50 мг, 0,12 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (5 мл), затем

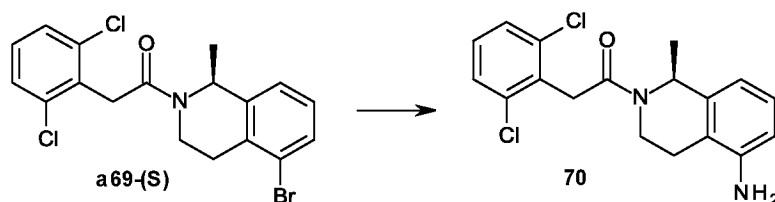
добавляли ДИПЭА (32 мкл, 0,18 ммоль) и ацетилхлорид (10 мг, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и трижды промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью

5 хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 12 мг N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}фенил)ацетамида 69 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 28%.

ЖХМС (ЭР^+): 357/359 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

10 С.31. Синтез 1-[(1S)-5-амино-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона 70.



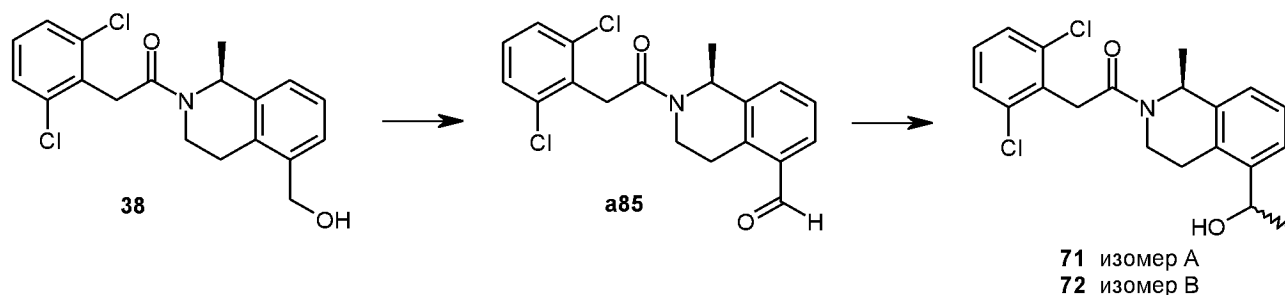
К раствору 1-[(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона a69-(S) (413 мг, 1,0 ммоль) и азиды натрия (975 мг, 15,0 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли трикалийфосфат (657 мг, 3,0 ммоль), йодид меди(I) (40 мг, 0,21 ммоль) и (1R,2R)-(-)-1,2-диаминоциклогексан (50 мкл, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение ночи, затем охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и дважды промывали рассолом (250 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и

20 концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 245 мг 1-[(1S)-5-амино-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона 70 в виде твердого вещества.

Выход: 70%.

25 ЖХМС (ЭР^+): 349/351/353 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

С.32. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомеры А, 71, и В, 72.



С.32.1. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбальдегида а85.

К раствору 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 38 (370 мг, 1,01 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли диоксид марганца (1 г, 11,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через шприц для ТФЭ. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 337 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбальдегида а85 в виде желтоватого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 87% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 362/364/366 (M+H)⁺.

С.32.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомеры 71 и 72.

К раствору (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбальдегида а85 (254 мг, 0,70 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C по каплям добавляли метилмагниййодид (3М раствор в Et₂O, 500 мкл, 2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 70 мг рацемата 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона (выход: 26%). Хиральное разделение (НЖХ, Chiralcel OD, 50×266 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 40°C, элюент: от 20% MeOH) давало:

- 24 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер А, 71, в виде коричневого липкого масла.

Выход: 9%

5 ЖХМС (ЭР^+): 378/380/382 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 97,2%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralcel OD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: MeOH/ДЭА, 100/0,1): ВУ 4,27 мин, ЭИ 100%.

- 33 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер В, 72, в виде коричневого липкого масла.

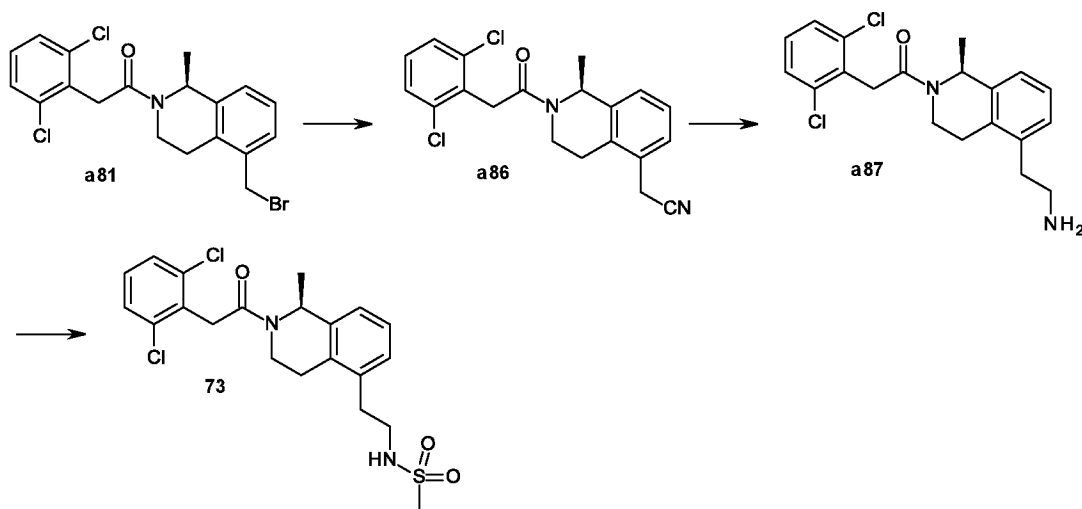
10

Выход: 12%

ЖХМС (ЭР^+): 378/380/382 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 98%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralcel OD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: MeOH/ДЭА, 100/0,1): ВУ 5,44 мин, ЭИ 100%.

15 С.33. Синтез N-(2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}этил)метансульфонамида 73.



С.33.1. Синтез {(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}ацетонитрила a86.

20 К раствору 1-[(1S)-5-(бромметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона a81 (169 мг, 0,39 ммоль) в ДМФ (3 мл, 38,94 ммоль) при КТ добавляли цианид натрия (21 мг, 0,43 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным

раствором NaHCO_3 (100 мл), рассолом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 120 мг {(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}ацетонитрила а86, который использовали на

5 следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 82% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР^+): 373/375/377 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

С.33.2. Синтез 1-[(1S)-5-(2-аминоэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона а87.

10 К раствору {(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}ацетонитрила а86 (120 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (5 мл) при КТ по каплям добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (2М раствор в ТГФ, 160 мкл, 0,32 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Затем добавляли дополнительное количество комплекса борана с

15 диметилсульфидом (2М раствор в ТГФ, 160 мкл, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакцию останавливали 1 н. раствором HCl (2 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем нейтрализовывали путем добавления раствора аммиака в воде. Затем смесь дважды экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл) Органический слой сушили над

20 MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 120 мг 1-[(1S)-5-(2-аминоэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона а87, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 80% (неочищенный).

25 ЖХМС (ЭР^+) 377/379/381 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

С.33.3. Синтез N-(2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}этил)метансульфонамида 73.

К раствору 1-[(1S)-5-(2-аминоэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона а87 (120 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (10 мл)

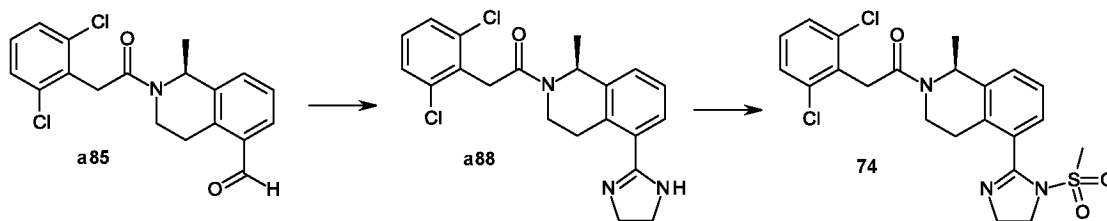
30 добавляли ТЭА (150 мкл, 1,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли метансульфонилхлорид (20 мкл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, реакцию останавливали 1 н. водным раствором HCl (3 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 31 мг N-(2-((1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)этил)метансульфонамида 73 в виде твердого вещества.

5 Выход: 26%.

ЖХМС (ЭР⁺): 455/457/459 (M+H)⁺, чистота 99%.

С.34. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[1-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 74.



10 С.34.1. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а88.

(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбальдегид а85 (50 мг, 0,1380 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и при КТ добавляли этилендиамин (10 мкл, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем охлаждали до 0°C и добавляли N-бромсукцинимид (25 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в MeOH и полученный раствор пропускали через кислотную колонку. Продукт элюировали 2 н. метанольным раствором аммиака и концентрировали в вакууме. Растирание с Et₂O давало 40 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а88 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 72%.

ЖХМС (ЭР⁺): 402/404/406 (M+H)⁺, чистота 81%.

25 С.34.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[1-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 74.

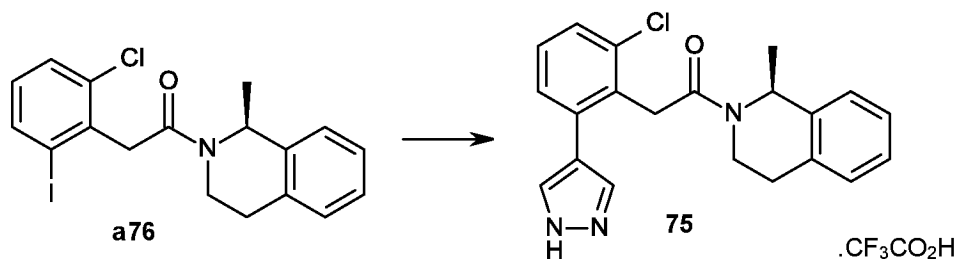
К раствору 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а88 (37 мг, 92 мкмоль) и ТЭА (25 мкл, 0,18 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (9 мкл, 0,11 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 45 мин реакцию

останавливали 1 н. водным раствором HCl (50 мл), затем смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и трижды экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХ-МС) и получали 32 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[1-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 74 в виде белого твердого вещества.

Выход: 72%.

ЖХМС (ЭР⁺): 480/482/484 (M+H)⁺, чистота 92,5%.

С.35. Синтез 2-[2-хлор-6-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанонтрифторацетата 75.



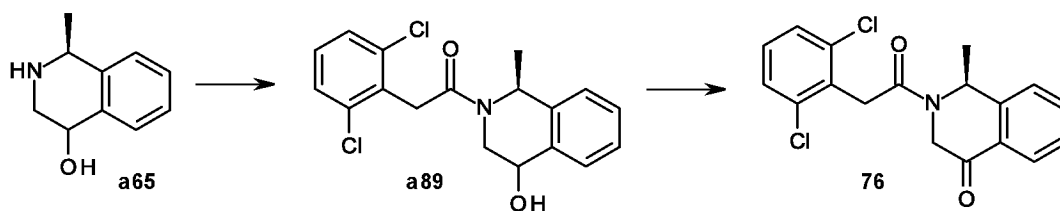
Смесь 2-(2-хлор-6-йодфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а76 (20 мг, 47 мкмоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (5,5 мг, 5 мкмоль), 1H-пиразол-4-бороновой кислоты (11 мг, 94 мкмоль) и 2 н. насыщенного водного раствора K₂CO₃ (500 мкл) перемешивали в 1,4-диоксане (1 мл) при КТ, затем при нагревании микроволновым излучением при 130°C в течение 50 мин.

Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда, препаративная ЖХМС) и получали 15 мг 2-[2-хлор-6-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанонтрифторацетата 75 в виде бесцветного масла.

Выход: 65%.

ЖХМС (ЭР⁺): 366/368 (M+H)⁺, чистота 97,1%.

С.36. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-2,3-дигидроизохинолин-4(1H)-она 76.



С.36.1. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а89.

Соединение а89 можно синтезировать по методике, аналогичной методике А, с использованием в качестве исходных веществ (1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а65 и (2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты. Условия: ДМФ, ДИПЭА (2,5 экв.), КТ, в течение ночи. Условия очистки: хроматография с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС). Выход: 60%.

ЖХМС (ЭР^+): 350/352/354 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

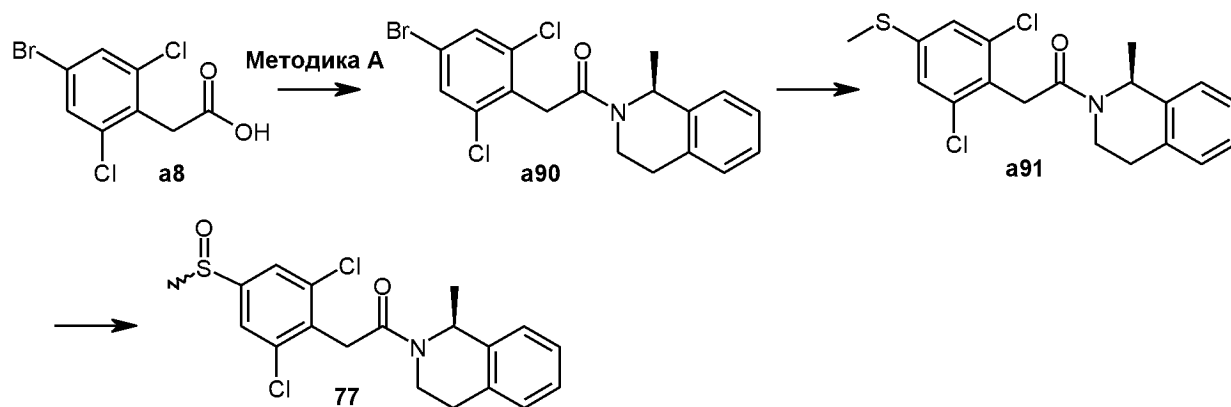
С.36.2. Синтез ((1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-2,3-дигидроизохинолин-4(1H)-она 76.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а89 (30 мг, 86 мкмоль) и периодинан Десса-Мартина (102 мг, 0,24 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (7 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 40 ч, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 8 мг ((1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-2,3-дигидроизохинолин-4(1H)-она 76 в виде почти белого стеклообразного вещества.

Выход: 28%.

ЖХМС (ЭР^+): 348/350/352 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 92%.

С.37. Синтез 2-{2,6-дихлор-4-[метилсульфинил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер 77.



С.37.1. Синтез 2-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а90.

Соединение а90 можно синтезировать по методике, аналогичной методике А, с использованием (4-бром-2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты а8 и (1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Условия: ДХМ, ТЭА (3 экв.), КТ, в течение ночи. Условия очистки: колоночная хроматография с использованием от 0 до 4% MeOH в ДХМ.

Выход: 90%.

ЖХМС (ЭР⁺): 412/414/416 (M+H)⁺.

С.37.2. Синтез 2-[2,6-дихлор-4-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а91.

2-(4-Бром-2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а90 (400 мг, 0,97 ммоль) и метилсульфанилат натрия (238 мг, 3,4 ммоль) при КТ растворяли в толуоле (10 мл). Добавляли ДИПЭА (250 мг, 1,94 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (114 мг, 0,19 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (89 мг, 97 мкмоль) и смесь перемешивали при нагревании микроволновым излучением при 150°C в течение 80 мин. Реакционную смесь переносили в ДХМ (25 мл), затем дважды промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием от 0 до 2% MeOH в ДХМ и получали 222 мг 2-[2,6-дихлор-4-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а91.

Выход: 60%.

ЖХМС (ЭР^+): 380/382/384 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С.37.3. Синтез 2-{2,6-дихлор-4-[метилсульфинил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер 77.

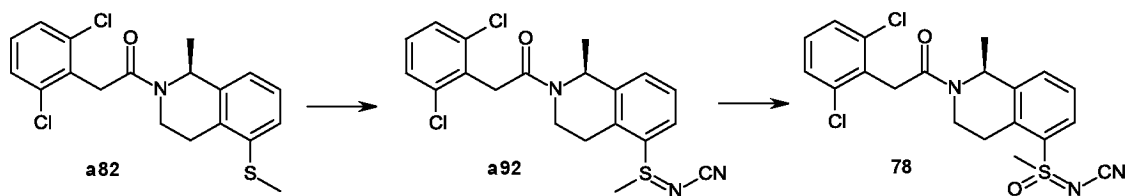
- 5 2-[2,6-Дихлор-4-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а91 (180 мг, 0,47 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (53 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем переносили в ДХМ (25 мл) и дважды промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2) с использованием от 0 до 4% MeOH в ДХМ и получали 95 мг рацемата 2-{2,6-дихлор-4-[метилсульфинил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона в виде желтого смолообразного вещества (выход: 51%). Хиральное разделение (НЖХ, Chiralpak AS, 50×265 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 40°C , элюент: 20% $i\text{PrOH}$ в течение 18 мин, затем 30% $i\text{PrOH}$ в течение 24 мин, затем 40% $i\text{PrOH}$ в течение 27 мин) с последующей хроматографией с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давали 7 мг 2-{2,6-дихлор-4-[метилсульфинил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер 77, в виде белого твердого вещества.

Выход: 15%.

ЖХМС (ЭР^+): 396/398/400 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

- Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AS-H, $250 \times 4,6$ мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C , элюент: $i\text{PrOH}$ /н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 13,9 мин, (другой энантиомер: при 9,98 мин), ЭИ 100%.

С.38. Синтез [2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N-циано-S-метилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 78.



С.38.1. Синтез [{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}(метил)-λ⁴-сульфанилиден]цианамида а92.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а82 (900 мг, 2,34 ммоль), цианамид (130 мг, 3,10 ммоль), N-бромсукцинимид (957 мг, 5,32 ммоль) и трет-бутоксид калия (407 мг, 4,5 ммоль) смешивали в MeOH (20 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 42 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (200 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием от 0 до 5% MeOH в ДХМ в качестве элюента. Растирание с Et₂O давало 995 мг [{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}(метил)-λ⁴-сульфанилиден]цианамида а92 (смесь диастереоизомеров) в виде белого твердого вещества.

Выход: 100%.

ЖХМС (ЭР⁺): 420/422/424 (M+H)⁺.

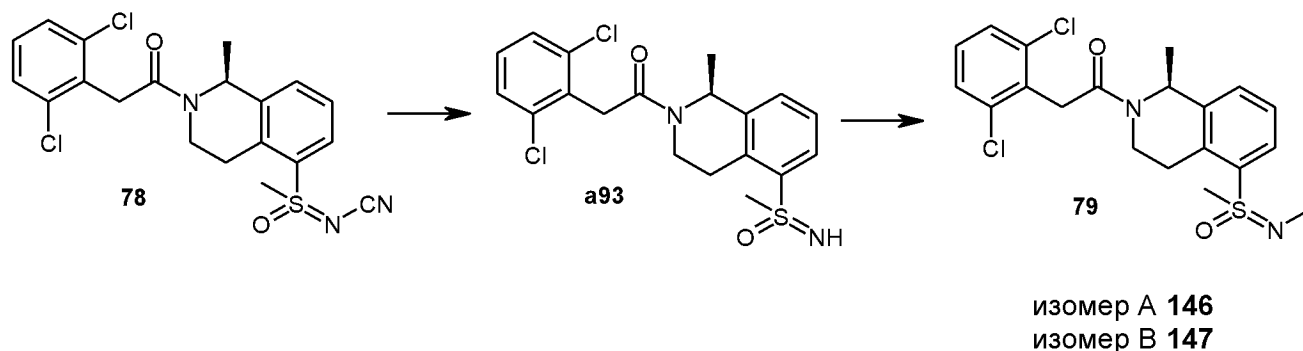
С.38.2. Синтез [2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N-циано-S-метилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанола 78.

Смесь диастереоизомеров [{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}(метил)-λ⁴-сульфанилиден]цианамида а92 (100 мг, 0,24 ммоль), 3-хлорпероксибензойную кислоту (80 мг, 0,36 ммоль) и карбонат калия (100 мг, 0,71 ммоль) смешивали в EtOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (150 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием от 0 до 5% MeOH в ДХМ в качестве элюента и получали 50 мг [2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N-циано-S-метилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанола 78 (смесь диастереоизомеров) в виде белого твердого вещества.

Выход: 48%.

ЖХ-МС (ЭР⁺): 436/438/440 (M+H)⁺, чистота 100%.

С.39. Синтез [2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N,S-диметилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 79 и изомеров 146 и 147



5 С.39.1. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а93.

Смесь диастереоизомеров [2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N-циано-S-метилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 78 (436 мг, 1,00 ммоль) растворяли в 50% водном растворе серной кислоты (4 мл).

10 Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и трижды промывали 1 н. водным раствором HCl (50 мл). Водный слой подщелачивали твердым бикарбонатом натрия и трижды экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл).

Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 120 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а93 (смесь диастереоизомеров) в виде белого твердого вещества.

20 Выход: 29%.

ЖХМС (ЭР⁺): 411/413/415 (M+H)⁺.

С.39.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N,S-диметилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 79.

25 Смесь диастереоизомеров 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а93 (55 мг, 0,13 ммоль) растворяли в смеси водного раствора формальдегида (1,5 мл) и муравьиной кислоты (0,5 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 8 дней, затем разбавляли водой и подщелачивали насыщенным водным раствором

бикарбоната натрия. Органический слой экстрагировали с помощью ДХМ и элюировали через картридж для ТФЭ и фильтрат концентрировали в вакууме и получали 60 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N,S-диметилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 79 (выход: 12%), ЖХМС (ЭР⁺):

5 425/427/429 (M+H)⁺.)

Хиральное разделение (НЖХ, Chiralpak IC, 78×380 мм, 200 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: от 100% EtOH), с последующей хроматографией с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давали:

10 - 12 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N,S-диметилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер А, 146, в виде бесцветного масла.

Выход: 21%.

ЖХМС (ЭР⁺): 425/427/429 (M+H)⁺, чистота 100%.

15 Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/ДЭА, 100/0,1): ВУ 9,88 мин, ЭИ 100%.

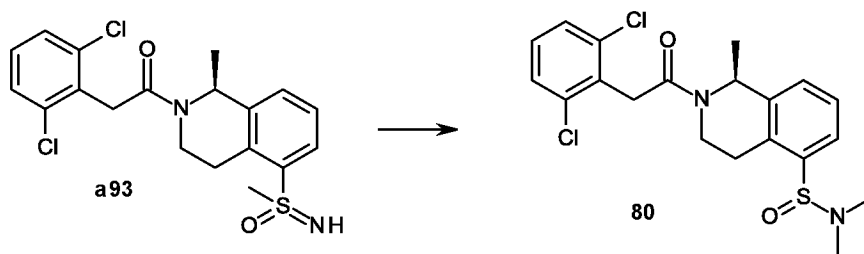
- 7 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N,S-диметилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер В, 147, в виде бесцветного масла.

Выход: 12%.

ЖХМС (ЭР⁺): 425/427/429 (M+H)⁺, чистота 98%.

20 Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/ ДЭА 100/0,1): ВУ 13,42 мин, ЭИ 97,8%.

С.40. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,N,1-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфинамида 80.



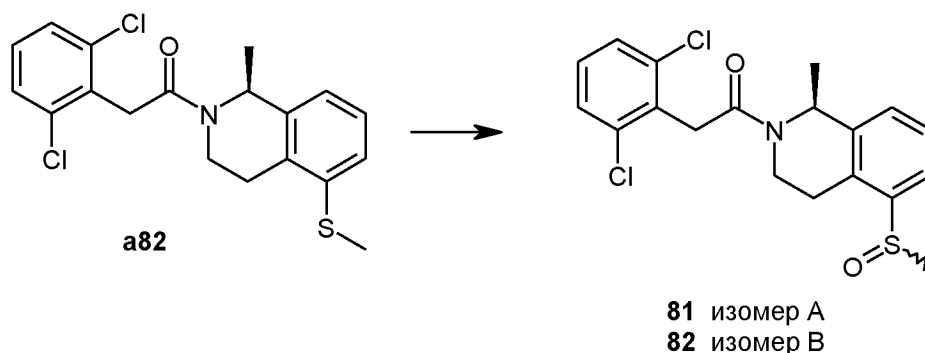
25 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон **a93** (45 мг, 0,11 ммоль) при КТ растворяли в АЦН (1 мл). Добавляли йодметан (14 мкл, 0,22 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, реакцию

останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл) и смесь трижды экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 5 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,N,1-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфинамида 80 в виде белого твердого вещества.

Выход: 10%.

ЖХМС (ЭР^+): 425/427/429 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 90%.

- 10 С.41. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[метилсульфинил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомеры 81 и 82.



- 15 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон a82 (90 мг, 0,24 ммоль) растворяли в смеси воды и ацетона (1:10, 22 мл). При 0°C добавляли оксон® (145 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 ч, затем охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), затем последовательно промывали 10% водным раствором тиосульфата натрия, 1 н. водным раствором HCl, насыщенным водным раствором карбоната натрия и рассолом. Органический
- 20 слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) с последующим хиральным разделением (НЖХ, Chiralcel OD, 50×266 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 40°C, элюент: 20% iPrOH) и получали:
- 25 - 8 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[метилсульфинил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер А, 81, в виде бежевого твердого вещества.
- Выход: 8%.

ЖХМС (ЭР^+): 396/398/400 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 99,4%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralcel OD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 7,71 мин, ЭИ 100%.

- 8 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[метилсульфинил]-3,4-

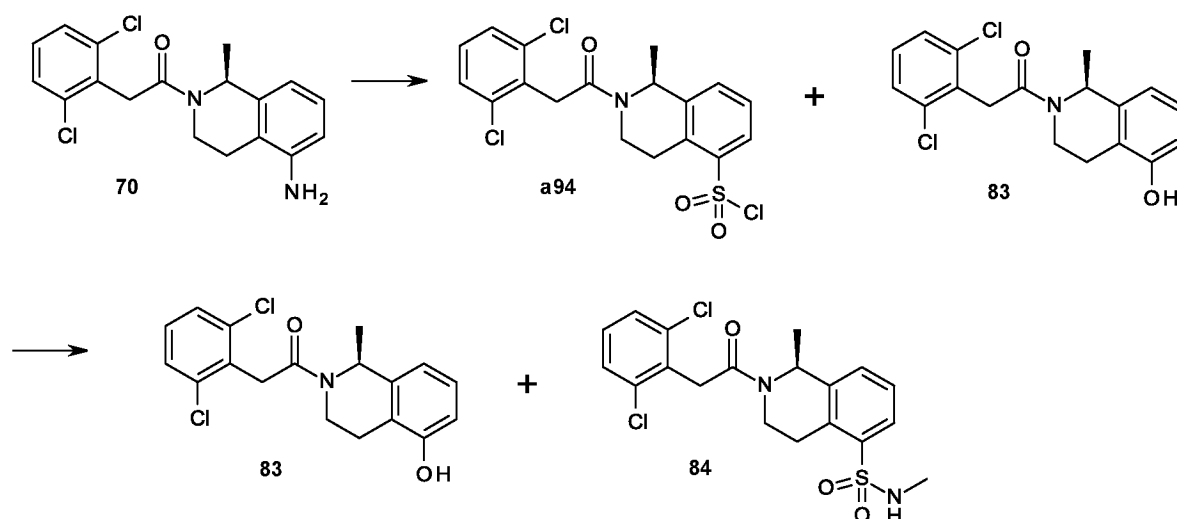
5 дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, изомер В, 82, в виде бежевого твердого вещества.

Выход: 8%.

ЖХМС (ЭР^+): 396/398/400 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 99,5%.

10 Хиральный анализ (ЖХ, Chiralcel OD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 9,45 мин, ЭИ 97%.

С.42. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 83 и (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамида 84.



15 С.42.1. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонилхлорида а94.

Раствор А получали следующим образом: при 5°C тионилхлорид (122 мкл, 1,69 ммоль) добавляли к воде (2 мл) и раствор перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли хлорид меди(I) (30 мг, 0,31 ммоль) и продолжали

20 перемешивание при 5°C.

К раствору 1-[(1S)-5-амино-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона 70 (107 мг, 0,31 ммоль) в 37% растворе HCl (2 мл) при 0°C добавляли раствор нитрита натрия (30 мг, 0,43 ммоль) в воде (10 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем при 5°C по

каплям добавляли к раствору А. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем трижды экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл).

Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 170 мг смеси (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонилхлорида а94 (ЖХМС: 432/434/436 ($\text{M}+\text{H}^+$)) и 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 83 ((ЖХМС: 350/352/354 ($\text{M}+\text{H}^+$)) состава 20:80. Неочищенную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 С.42.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 83 и (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамида 84.

К смеси соединений а94 и 83 состава 20:80 (170 мг) в ДХМ (5 мл) при КТ добавляли раствор метиламин в EtOH (33%, 84 мкл, 0,65 ммоль). Смесь
15 перемешивали при КТ в течение ночи, затем промывали рассолом и трижды экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда, препаративная ЖХ-МС), затем проводили хиральное разделение (НЖХ, Chiralpak AS, 50×265 мм,
20 360 мл/мин, 220 нм, 40°C, элюент: 20% MeOH) и получали:
- 6 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 83 в виде красного твердого вещества.

Выход: 5,6%.

ЖХМС (ЭР^+): 350/352/354 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 99%.

25 Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AS-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/ДЭА, 100/0,1): ВУ 3,58 мин, ЭИ 97,9%.

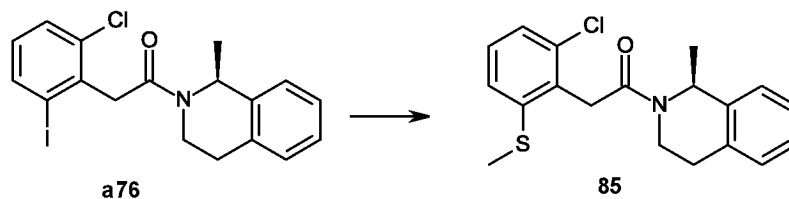
- 4,5 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамида 84 в виде желтого масла.

Выход: 3%.

30 ЖХМС (ЭР^+): 427/429/431 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 90%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AS-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/ДЭА 100/0,1): ВУ 4,84 мин, ЭИ 100%.

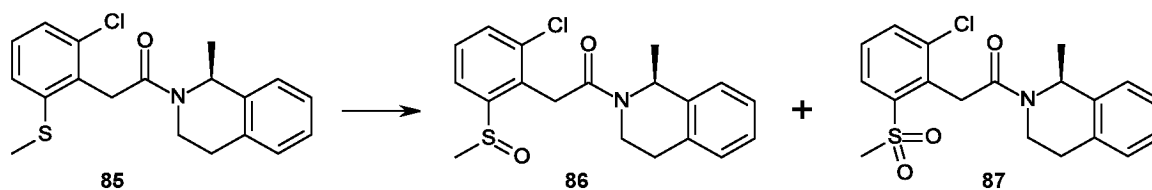
С.43. Синтез 2-[2-хлор-6-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 85.



Метоксид натрия (89 мг, 5,87 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-
5 диметилксантен (28 мг, 0,23 ммоль), трис(дифенилиденацетон)дипалладий(0)
(22 мг, 0,12 ммоль), ДИПЭА (409 мкл, 2,35 ммоль) и 2-(2-хлор-6-йодфенил)-1-
[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а76 (500 мг, 1,17 ммоль)
при КТ растворяли в толуоле (8 мл). Смесь перемешивали при нагревании
микроволновым излучением при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь
10 охлаждали до КТ, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 630 мг
неочищенного 2-[2-хлор-6-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 85, который использовали на следующей
стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Очистка 20 мг этого неочищенного вещества с помощью хроматографии с
15 обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 15 мг
чистого 2-[2-хлор-6-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 85 в виде бежевого масла.
ЖХМС (ЭР⁺): 346/348 (M+H)⁺, чистота 97,6%.

С.44. Синтез 2-[2-хлор-6-(метилсульфинил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-
20 дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 86 и 2-[2-хлор-6-(метилсульфонил)фенил]-
1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 87.



2-[2-Хлор-6-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-
дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 85 (200 мг, 0,58 ммоль) при КТ растворяли
25 в ДХМ (10 мл). Добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (199 мг, 0,87
ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем реакцию
останавливали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и смесь трижды

экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали:

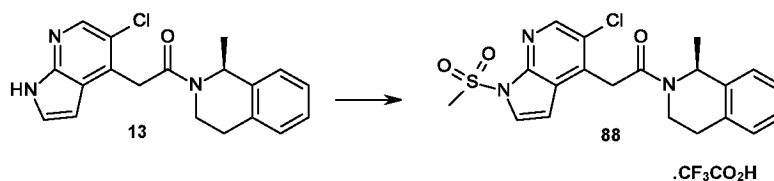
5 - 115 мг 2-[2-хлор-6-(метилсульфинил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 86 в виде почти белого твердого вещества. Выход: 55%.

ЖХМС (ЭР^+): 362/364 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 95,3%.

10 - 30 мг 2-[2-хлор-6-(метилсульфонил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 87 в виде почти белого твердого вещества. Выход: 14%.

ЖХМС (ЭР^+): 378/380 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 89%.

С.45. Синтез 2-[5-хлор-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанонтрифторацетата 88.

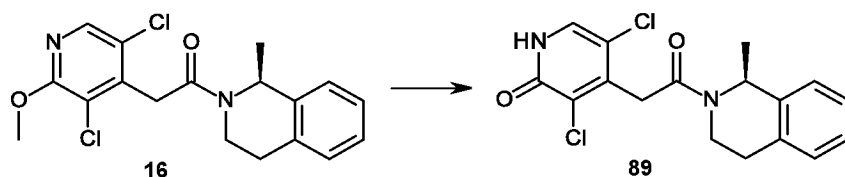


15 Метансульфонилхлорид (3 мкл, 38,95 мкмоль) при КТ растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли ДИПЭА (10 мкл, 57,51 мкмоль) и 2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 13 (13 мг, 38,26 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 280 ч, затем реакцию останавливали водой и смесь дважды экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, затем кислая среда, препаративная ЖХ-МС) и получали 6 мг 2-[5-хлор-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанонтрифторацетата 88 в виде коричневого масла.

Выход: 31%.

ЖХМС (ЭР^+): 418/420 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 88,6%.

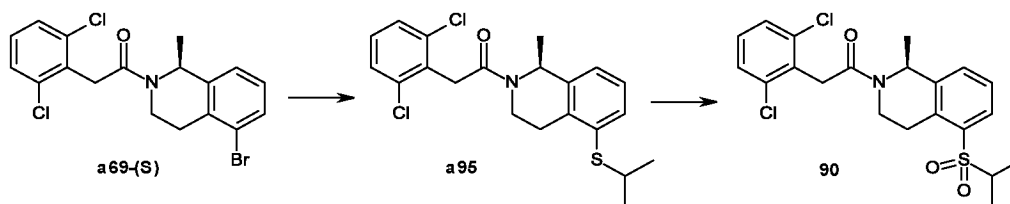
С.46. Синтез 3,5-дихлор-4-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}пиридин-2(1H)-она 89.



- 2-(3,5-Дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 16 (100 мг, 0,27 ммоль) растворяли в АЦН (10 мл), затем при КТ добавляли йодид натрия (41 мг, 0,27 ммоль) и хлортриметилсилан (40 мкл, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительные количества йодида натрия (41 мг, 0,27 ммоль) и хлортриметилсилана (40 мкл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 дней, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ), затем растирали с Et₂O и получали 83 мг 3,5-дихлор-4-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}пиридин-2(1H)-она 89 в виде бежевого твердого вещества.
- Выход: 85%.

ЖХМС (ЭР⁺): 351/353/355 (M+H)⁺, чистота 100%.

С.47. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пропан-2-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 90.



- С.47.1. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пропан-2-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона a95.

- 1-[(1S)-5-Бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон a69-(S) (200 мг, 0,48 ммоль), трис(дифенилиденацетон)дипалладий(0) (22 мг, 24 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (28 мг, 50 мкмоль), ДИПЭА (169 мкл, 0,97 ммоль), гидрид натрия (60% суспензия в масле, 97 мг, 2,40 ммоль) и 2-пропантиол (184 мг, 2,40 ммоль) при КТ смешивали в толуоле (2 мл). Смесь

перемешивали при нагревании микроволновым излучением при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем разбавляли с помощью EtOAc (250 мл) и последовательно промывали водой (50 мл), 1 н. водным раствором HCl, насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 200 мг неочищенного 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пропан-2-илсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а95, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

10 Выход: 100% (неочищенный).
ЖХМС (ЭР⁺): 394/396/398 (M+H)⁺.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(этилсульфанил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а96 можно синтезировать по описанной выше методике с использованием в качестве исходных веществ а69-(S) и этантриола.

15 Выход: 100% (неочищенный).
ЖХМС (ЭР⁺): 394/396/398 (M+H)⁺.

С.47.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пропан-2-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 90.

20 Неочищенный 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пропан-2-илсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а95 (200 мг, 0,40 ммоль) и 3-хлорпероксибензойную кислоту (300 мг, 1 ммоль) растворяли в хлороформе (5 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, разбавляли с помощью ДХМ (150 мл) и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл).

25 Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 20 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пропан-2-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 90 в виде белого твердого вещества.

30 Выход: 10%.
ЖХМС (ЭР⁺): 440/442/444 (M+H)⁺, чистота 99,5%.

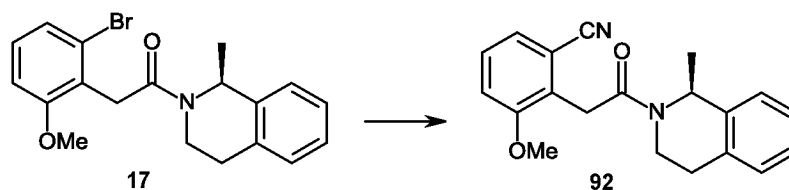
2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(этилсульфонил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 91 можно синтезировать по описанной

выше методике с использованием в качестве исходного вещества а96. Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 120 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(этилсульфонил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 91 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 59%.

ЖХМС (ЭР^+): 426/428/430 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

С.48. Синтез 3-метокси-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрила 92.

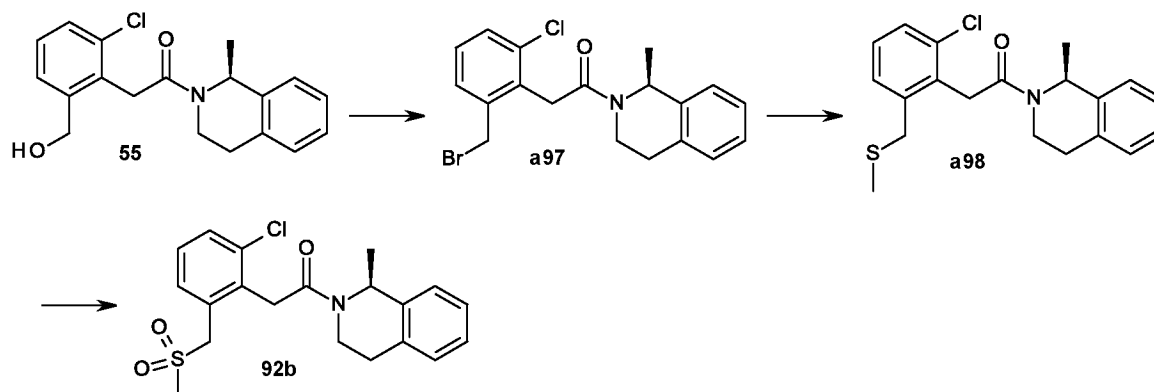


В атмосфере аргона 2-(2-бром-6-метоксифенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 17 (100 мг, 0,27 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл). Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (31 мг, 27 мкмоль) и цианид цинка (63 мг, 0,53 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании микроволновым излучением при 150°C в течение 1 ч, затем фильтровали. Фильтрат разбавляли с помощью EtOAc, дважды последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 28 мг 3-метокси-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрила 92 в виде бесцветного масла.

Выход: 32%.

ЖХМС (ЭР^+): 321 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 95%.

С.49. Синтез 2-{2-хлор-6-[(метилсульфонил)метил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 92b.



С.49.1. Синтез 2-[2-(бромметил)-6-хлорфенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона а97.

2-[2-Хлор-6-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 55 (340 мг, 1,03 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (20 мл). При КТ по каплям добавляли трибромид фосфора (307 мг, 1,13 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и дважды промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 390 мг 2-[2-(бромметил)-6-хлорфенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а97, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 96% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР^+): 392/394/396 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С.49.2. Синтез 2-[2-хлор-6-(метилсульфанилметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона а98.

2-[2-(Бромметил)-6-хлорфенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а97 (390 мг, 0,99 ммоль) при КТ растворяли в ТГФ (15 мл). Добавляли тиометоксид натрия (73 мг, 0,99 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь переносили в ДХМ (100 мл) и дважды промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 390 мг 2-[2-хлор-6-(метилсульфанилметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидро-1H-

изохинолин-2-ил]этанона а98, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 109% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 360/362 (М+Н)⁺.

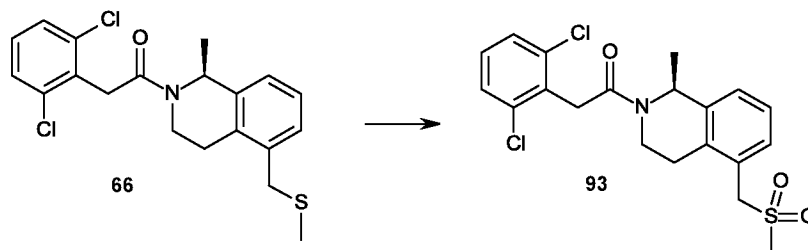
5 С.49.3. Синтез 2-{2-хлор-6-[(метилсульфонил)метил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 92b.

2-[2-Хлор-6-(метилсульфанилметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а98 (90 мг, 0,25 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (140 мг, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в ДХМ (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 23 мг 2-{2-хлор-6-
10 [(метилсульфонил)метил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 92b в виде белого твердого вещества.

Выход: 24%.

ЖХМС (ЭР⁺): 392/394 (М+Н)⁺, чистота 96%.

20 С.50. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(метилсульфонил)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 93.



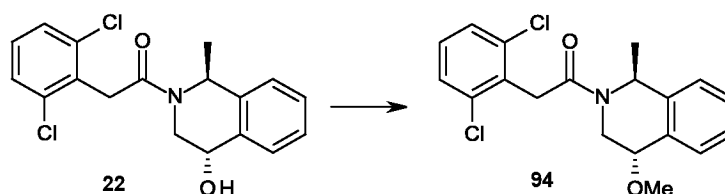
К раствору 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-
[(метилсульфанил)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 66 (165 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли хлорпероксибензойную кислоту (400 мг, 1,74 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь переносили в ДХМ (100 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и 1 н. водным раствором HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток

очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 70 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(метилсульфонил)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 93 в виде белого твердого вещества.

5 Выход: 35%.

ЖХМС (ЭР^+): 426/428/430 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 93%.

С.51. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 94.



10 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 22 (100 мг, 0,28 ммоль) при КТ растворяли в ТГФ (5 мл), затем добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 11 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин и добавляли йодметан (41 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч.

15 Реакцию останавливали водой и смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 69 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 94 в виде бежевого масла.

20 Выход: 66%.

ЖХМС (ЭР^+): 364/366/368 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 97,8%.

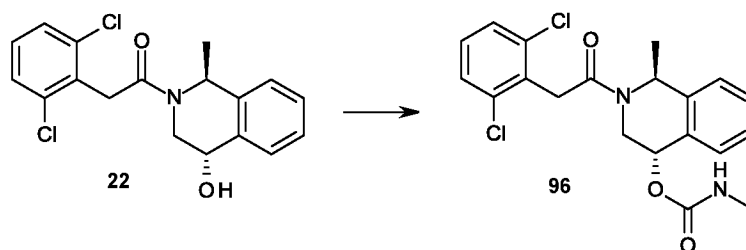
25 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S,4R)-4-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 95 можно синтезировать по описанной выше методике с использованием в качестве исходного вещества 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 20. Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) давала 26 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4R)-4-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 95 в виде бесцветного масла.

30

Выход: 25%.

ЖХМС (ЭР⁺): 364/ 366/ 368 (M+H)⁺, чистота 94%.

С.52. Синтез (1S,4S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбамата 96.



5

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 22 (100 мг, 0,28 ммоль) при КТ растворяли в ТГФ (5 мл), добавляли затем гидрид натрия (60% в минеральном масле, 11 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин и добавляли (метилимино)(оксо)метан (18 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 64 ч. Реакцию останавливали водой и смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 54 мг (1S,4S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбамата 96 в виде почти белого твердого вещества.

10

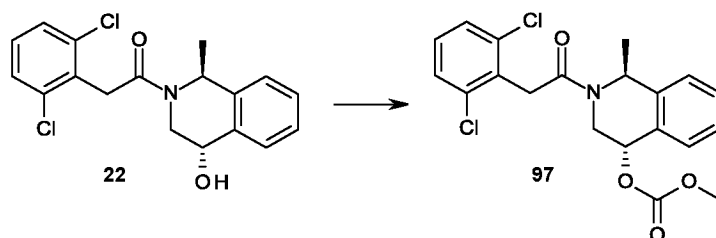
15

Выход: 47%.

ЖХМС (ЭР⁺): 407/409/411 (M+H)⁺, чистота 95%.

С.53. Синтез (1S,4S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбоната 97.

20



2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 22 (100 мг, 0,28 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (5 мл), затем добавляли ДИПЭА (61 мкл, 0,60 ммоль) и метилхлорформиат (23 мкл, 0,91 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение

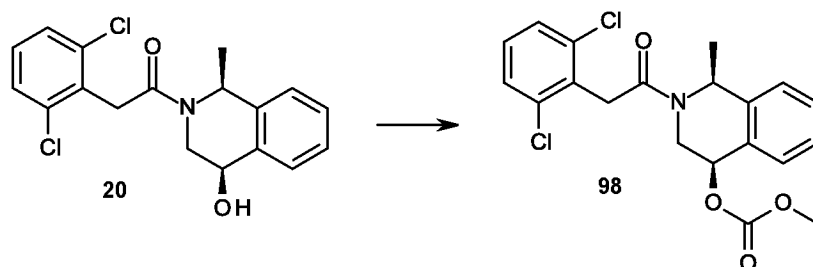
25

10 дней. Реакцию останавливали водой, смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и трижды экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 11 мг (1S,4S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбоната 97 в виде бесцветного масла.

Выход: 9%.

ЖХМС (ЭР^+): 408/410/412 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 96%.

10 С.54. Синтез (1S,4R)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбоната 98.

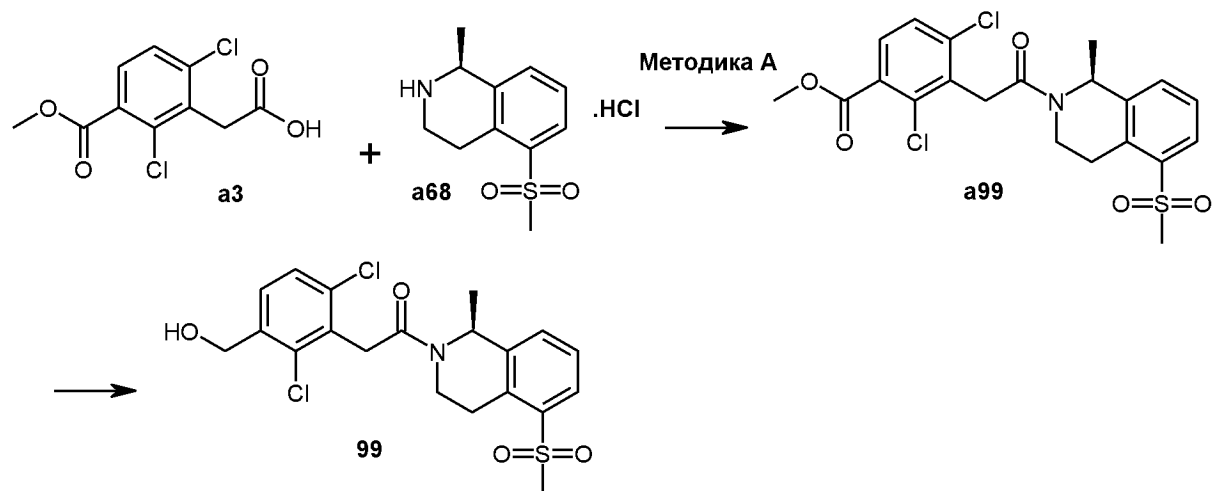


2-[(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 20 (100 мг, 0,28 ммоль) при КТ растворяли в ТГФ (5 мл), затем добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 25 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин и добавляли метилхлорформиат (33 мкл, 0,86 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 64 ч. Реакцию останавливали водой и смесь трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 27 мг (1S,4R)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбоната 98 в виде бесцветного масла.

Выход: 23%.

25 ЖХМС (ЭР^+): 408/410/412 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 93%.

С.55. Синтез 2-[2,6-дихлор-3-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 99.



5 С.55.1. Синтез метил-2,4-дихлор-3-{2-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензоата a99.

Соединение a99 можно синтезировать по методике, аналогичной методике А, с использованием [2,6-дихлор-3-(метоксикарбонил)фенил]уксусной кислоты a3 и (1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида a68. Условия: ДХМ, ДИПЭА (2,5 экв.), КТ, в течение ночи. Условия очистки: хроматография с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ).

Выход: 84%.

ЖХМС (ЭР⁺): 470/472/474 (M+H)⁺, чистота 95,3%.

15 С.55.2. Синтез 2-[2,6-дихлор-3-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 99.

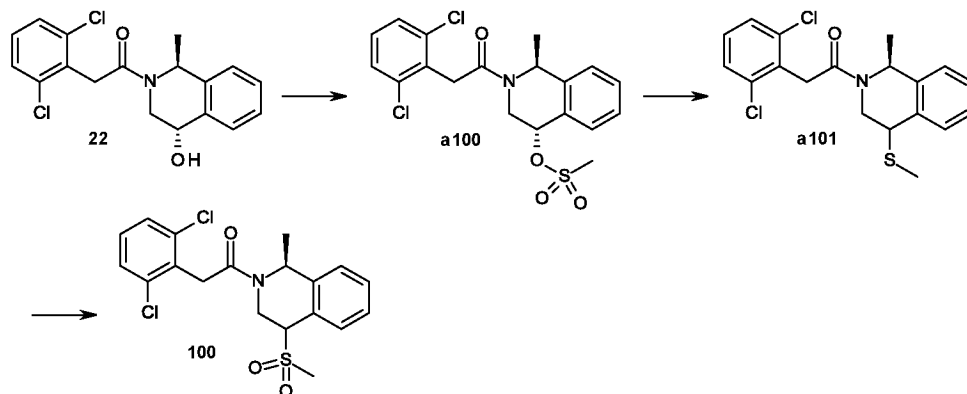
Метил-2,4-дихлор-3-{2-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензоат a99 (200 мг, 0,42 ммоль) при КТ растворяли в ТГФ (10 мл), затем добавляли LiBH₄ (34 мг, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию останавливали 1 н. водным раствором HCl, затем смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc.

20 Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 163 мг 2-[2,6-дихлор-3-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 99 в виде бесцветного масла.

Выход: 86%.

ЖХ-МС (ЭР^+): 442/444/446 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 100%.

С.56. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-4-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 100.



5

С.56.1. Синтез (1S,4S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметансульфоната a100.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 22 (200 мг, 0,57 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (5 мл), затем добавляли ДИПЭА (152 мкл, 0,86 ммоль) и метансульфонилхлорид (47 мкл, 0,60 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали рассолом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 244 мг (1S,4S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметансульфоната a100, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

15

Выход: 100% (неочищенный).

С.56.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-4-(метилсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона a101.

(1S,4S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметансульфонат a100 (244 мг, 0,57 ммоль) при КТ растворяли в ДМФ (15 мл) и добавляли тиометоксид натрия (126 мг, 1,71 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 96 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, реакцию останавливали водой (10 мл) и смесь трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 240

20

25

мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-4-(метилсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а101, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 110% (неочищенный).

5 ЖХМС (ЭР⁺): 380/382/384 (M+H)⁺.

С.56.3. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-4-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 100.

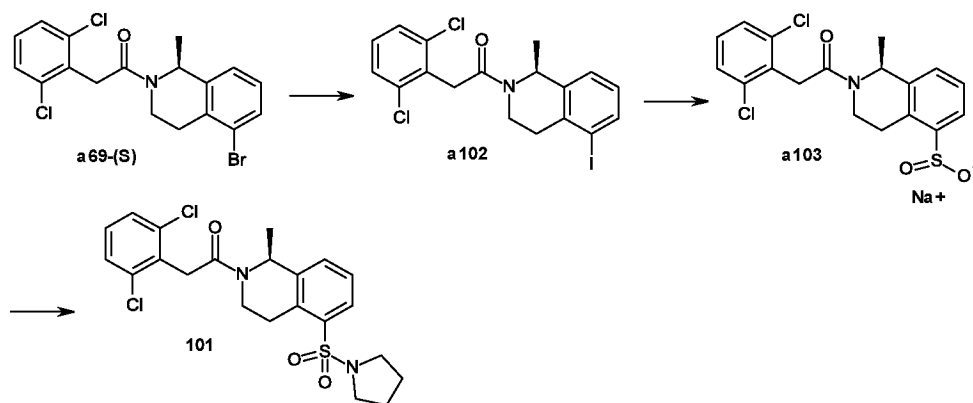
2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-4-(метилсульфанил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а101 (0,5706 ммоль) при КТ растворяли в ДХМ (30 мл) и добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (256 мг, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию останавливали 2 н. водным раствором Na₂S₂O₄ и смесь трижды экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ), затем второй раз очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда, препаративная ЖХМС) и получали 11 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-4-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 100 в виде бежевого масла.

15

20 Выход: 5% (за 3 стадии).

ЖХМС (ЭР⁺): 412/414/416 (M+H)⁺, чистота 91%.

С.57. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пирролидин-1-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 101.



25 С.57.1. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-йод-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона а102.

В инертной атмосфере 1-[(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон а69-(S) (1,50 г, 3,63 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл), затем при КТ добавляли йодид натрия (2,18 г, 14,5 ммоль), йодид меди(I) (138 мг, 0,72 ммоль) и N,N'-диметилендиамин (158 мкл, 1,45 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), затем последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (50 мл), насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 1,3 г 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-йод-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона а102 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 78%.

ЖХМС (ЭР⁺): 460/462/464 (M+H)⁺.

С.57.2. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфината натрия а103.

В атмосфере аргона 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-йод-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а102 (200 мг, 0,43 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (3 мл). Добавляли метабисульфит натрия (169 мг, 0,87 ммоль), формиат натрия (66 мг, 0,95 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (101 мг, 87 мкмоль), 1,10-фенантролин (24 мг, 0,13 ммоль). Из пробирки Шленка удаляли кислород путем проведения последовательности трех циклов вакуумирование/продувка аргоном. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и получали (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфинат натрия а103 в виде раствора в диметилсульфоксиде, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХМС (ЭР⁺): 398/400/402 (M+H)⁺.

С.57.3. Методика D. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пирролидин-1-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 101.

К раствору (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфината натрия а103 (100 мг, 0,24 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляли ТГФ (3 мл) и пирролидин (40 мкл, 0,48

ммоля). Смесь охлаждали до 0°C. Добавляли N-бромсукцинимид (87 мг, 0,48 ммоля). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом.

- 5 Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 26 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пирролидин-1-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 102 в виде желтого масла.

10 Выход: 23%.

ЖХМС (ЭР⁺): 467/469/471 (M+H)⁺, чистота 100%.

Соединения 102, 103, 104, 105, 106 и 107 можно синтезировать по методике, аналогичной методике D.

- 15 (1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-N-этил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид 102.

Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 36 мг соединения 102 в виде желтого масла.

Выход: 34%.

ЖХМС (ЭР⁺): 441/443/445 (M+H)⁺, чистота 92,9%.

- 20 (1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид 103.

Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 26 мг соединения 103 в виде желтого масла.

Выход: 24%.

- 25 ЖХМС (ЭР⁺): 455/457/459 (M+H)⁺, чистота 100%.

(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид 104.

- 30 Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 25 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамида 104 в виде оранжевого масла.

Выход: 21%.

ЖХМС (ЭР⁺): 495/497/499 (M+H)⁺, чистота 94,3%.

(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид 105.

Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 8 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамида 105 в виде оранжевого масла.

Выход: 7%.

ЖХМС (ЭР⁺): 480/482/484 (М+Н)⁺, чистота 81,2%.

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]этанон 106.

Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 30 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]этанона 106 в виде оранжевого масла.

Выход: 41%.

ЖХМС (ЭР⁺): 503/505/507 (М+Н)⁺, чистота 86,7%.

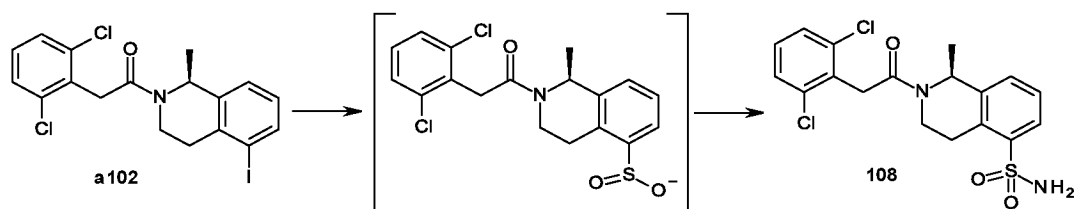
(1S)-N-(Цианометил)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид 107.

Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 8 мг (1S)-N-(цианометил)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамида 107 в виде оранжевого масла.

Выход: 12%.

ЖХМС (ЭР⁺): 452/454/456 (М+Н)⁺, чистота 98,9%.

С.58. Синтез (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамида 108.



2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-йод-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]этанон а102 (500 мг, 1,08 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл).

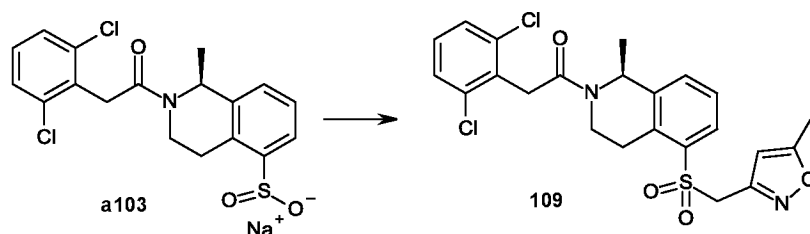
Добавляли метабисульфит натрия (421 мг, 2,18 ммоль), формиат натрия (166 мг,

2,40 ммоль), ацетат палладия (25 мг, 0,10 ммоль) и 1,10-фенантролин (59 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли с помощью ТГФ (5 мл) и насыщали газообразным аммиаком. По каплям осторожно добавляли раствор N-бромсукцинимид (1,36 г, 7,55 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 64 ч.

Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (50 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью НЖХ колоночная хроматография (колонка: 2-этилпиридин) с использованием 20% MeOH и получали 350 мг (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамида 108 в виде белого твердого вещества. Выход: 67%.

ЖХМС (ЭР⁺), 413/415/417 (M+H)⁺, чистота 100%.

С.59. Методика Е. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-{[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]сульфонил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 109.



К раствору (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфината натрия **a103** (100 мг, 0,24 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляли (бромметил)-5-метилизоксазол (84 мг, 0,48 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток выливали в EtOAc, обрабатывали ультразвуком и перемешивали. Осадок отфильтровывали, дважды промывали с помощью EtOAc, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда, препаративная ЖХМС, затем щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 30 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-{[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]сульфонил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона **109** в виде оранжевого масла.

Выход: 25%.

ЖХМС (ЭР⁺): 493/495/497 (M+H)⁺, чистота 95,3%.

Соединения 110 и 111 можно синтезировать по методике, аналогичной методике Е.

- 5 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(пиридин-3-илметил)сульфонил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 110.

Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 10 мг соединения 110 в виде оранжевого масла.

Выход: 8%.

- 10 ЖХМС (ЭР⁺): 389/391/393 (M+H)⁺, чистота 90,8%.

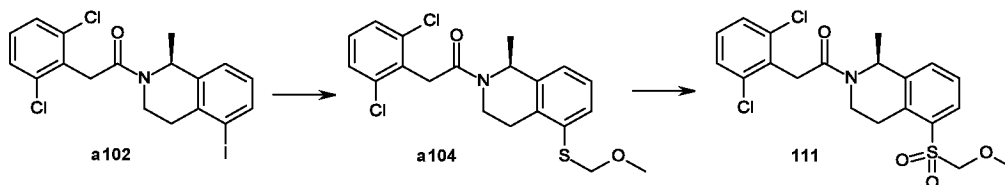
2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)сульфонил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 111.

- Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 30 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-
15 [(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)сульфонил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 111 в виде оранжевого масла.

Выход: 30%.

ЖХМС (ЭР⁺): 496/498/500 (M+H)⁺, чистота 100%.

- С.60. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(метоксиметил)сульфонил]-1-
20 метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 112.



С.60.1. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(метоксиметил)сульфанил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона a104.

- 25 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-йод-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон a102 (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл). Добавляли йодид меди(I) (4 мг, 20 мкмоль), серу (21 мг, 0,65 ммоль) и карбонат калия (60 мг, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 64 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с помощью Et₂O (100 мл) и последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (50 мл), 1 н. водным раствором NaOH (50
30 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли борогидрид натрия (50 мг, 1,31 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли 2-бромметилметилловый эфир (212 мкл, 1,1 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч.

- 5 Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (50 мл), затем промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенный 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(метоксиметил)сульфанил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а104, который использовали на следующей стадии без какой-либо
- 10 дополнительной очистки.

ЖХМС ($ЭР^+$): 424/426/428 ($M+H$)⁺.

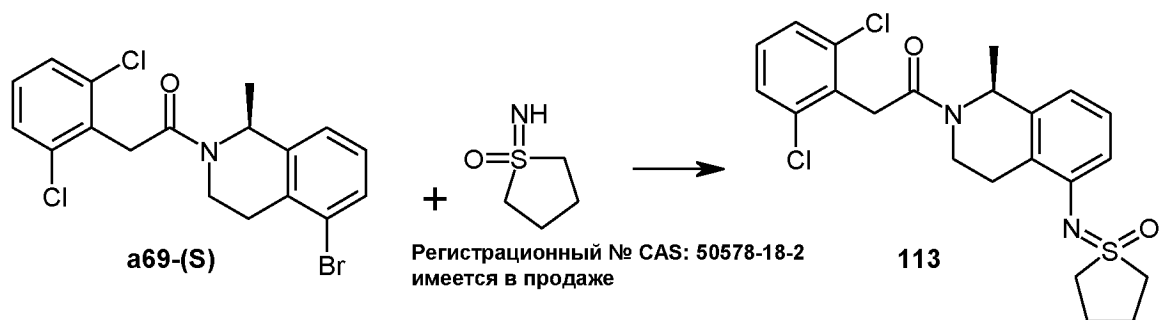
С.60.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(метоксиметил)сульфонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанола 112.

- Неочищенный 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(метоксиметил)сульфанил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон а104 (100 мг, 0,25 ммоль)
- 15 растворяли в ДХМ (5 мл) и при КТ добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (140 мг, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (50 мл) и дважды промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл). Органический слой
- 20 сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 15 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(метоксиметил)сульфонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанола 112 в виде белого твердого вещества.

- 25 Выход: 14% (за 2 стадии).

ЖХМС ($ЭР^+$): 442/444/446 ($M+H$)⁺, чистота 96,5%.

С.61. Методика F. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(1-оксидотетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-илиден)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанола 113.



В герметизированной пробирке 1-[(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон а69-(S) (100 мг, 0,24 ммоль), карбонат цезия (118 мг, 0,36 ммоль), ацетат палладия(II) (5,5 мг, 24 мкмоль), (+/-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (23 мг, 40 мкмоль), 1-иминотиолан-1-оксид (имеется в продаже, 36 мг, 0,30 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (2 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 64 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (20 мл) и насыщенным водным раствором карбоната натрия (20 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 10 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(1-оксидотетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-илиден)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 113 в виде желтого масла.

Выход: 9%.

ЖХМС (ЭР⁺): 451/453/455 (M+H)⁺, чистота 100%.

Приведенные ниже соединения синтезировали по методике, аналогичной методике F. Если исходные вещества имеются в продаже, то они идентифицированы с помощью их регистрационных номеров CAS.

№	Исходные вещества	Катализатор/растворитель, T (°C)	Время проведения реакции	Условия проведения очистки	Выход (%)
148	а69-(S) и (диметансульфинилиден)амин (регистрационный номер: 1520-31-6)	Pd ₂ (dba) ₃ , толуол, 110°C	в течение ночи	НФ с использованием 1,8% MeOH (+0,2% NH ₄ OH) в ДХМ	88
149	а102 и 1,4-оксатиансульфоксмин (регистрационный номер: 708257-15-2)	Pd(OAc) ₂ , толуол, 110°C	в течение 48 ч	ОФ-ЖХМС, щелочная среда	49

№	Исходные вещества	Катализатор/растворитель, T (°C)	Время проведения реакции	Условия проведения очистки	Выход (%)
150	a125 и (диметансульфинилиден)амин (регистрационный номер: 1520-31-6)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, толуол, 110°C	в течение ночи	ОФ, щелочная среда (стандартная ЖХ)	34

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-{[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]амино}-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 148
ЖХ-МС (ЭР^+): 425/427/429 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 100%.

5 Внешний вид: белое твердое вещество.

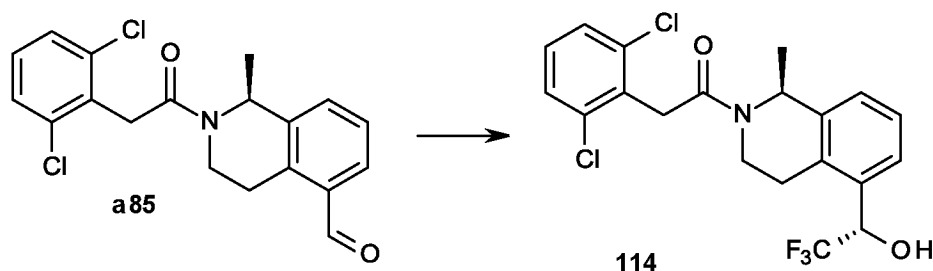
2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(4-оксидо-1,4 λ⁴-оксатиан-4-илиден)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 149
ЖХ-МС (ЭР^+): 467/469/471 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 98,5%.

Внешний вид: белое твердое вещество.

10 3-Хлор-2-{2-[(1S)-5-{[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]амино}-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 150
ЖХ-МС (ЭР^+): 416/4181 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 100%.

Внешний вид: бежевое твердое вещество.

15 С.62. Методика G. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанола 114.



20 К раствору (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбальдегида a85 (100 мг, 0,28 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли K_2CO_3 (10 мг, 72 мкмоль), фторид цезия (100 мг, 0,64 ммоль) и (трифторметил)триметилсилан (100 мкл, 0,7 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C, затем повторно добавляли фторид цезия (100 мг, 0,64 ммоль) и (трифторметил)триметилсилан (100 мкл, 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 75°C, затем разбавляли с помощью EtOAc

(100 мл) и последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl и водой.

Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой

(щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 25 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-

5 [(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 114 в виде твердого вещества.

Выход: 21%

ЖХМС (ЭР⁺): 432/434/436 (M+H)⁺, чистота 94,8%.

10 Соединения 115, 116 и 117 можно синтезировать по методике, аналогичной методике G.

2-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон 115.

15 Хиральное разделение (НЖХ, Chiralpak AD, 50×216 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 40°C, элюент: 20% MeOH) рацемата 2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона давало 14 мг 2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 115 в виде твердого вещества.

Выход: 33%.

20 ЖХМС (ЭР⁺) 433/435/437 (M+H)⁺, чистота 98,8%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralpak AD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 3,86 мин (другой энантиомер: при 5,08 мин), ЭИ 99,8%.

25 3-Хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-((1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 116 и 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 117.

30 Хиральное разделение (НЖХ, Chiralcel OD, 50×266 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 40°C, элюент: 20% MeOH) рацемата 3-хлор-2-[2-[(1S)-1-метил-5-[2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]бензонитрила давало:

- 23 мг 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-((1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрила 116 в виде липкого масла.

Выход: 50%.

5 ЖХМС (ЭР⁺): 423/425/427 (M+H)⁺, чистота 98,8%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralcel OD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 4,08 мин, ЭИ 100%.

- 23 мг 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрила 117 в виде твердого вещества.

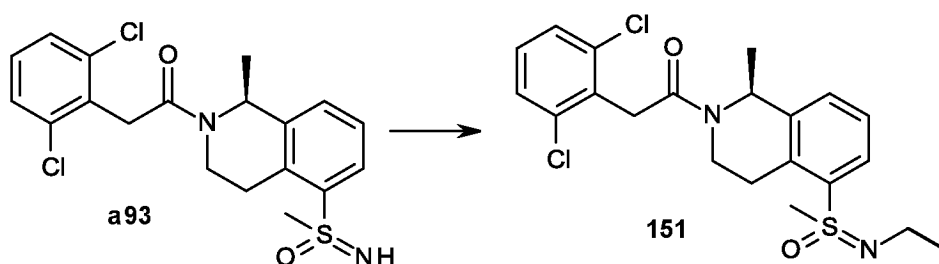
10

Выход: 50%.

ЖХМС (ЭР⁺) 423/425/427 (M+H)⁺, чистота 84,7%.

Хиральный анализ (ЖХ, Chiralcel OD-H, 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 5,84 мин, ЭИ 99,3%.

15 С.63. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N-этил-S-метилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 151.



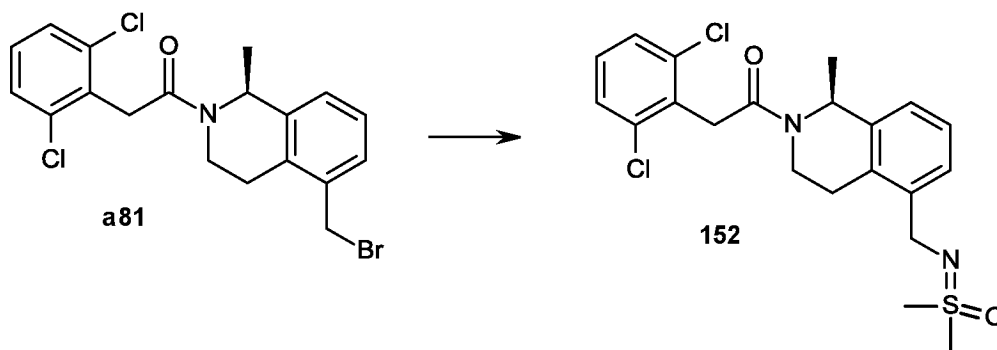
При КТ K₂CO₃ (51 мг, 0,36 ммоль) и йодметан (12 мкл, 0,14 ммоль) добавляли к раствору 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона **a93** (50 мг, 0,12 ммоль) в АЦН (2 мл). Смесь перемешивали при нагревании микроволновым излучением при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь переносили в ДХМ (25 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 17 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N-этил-S-метилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона **151**. Выход: 32%.

20

25

ЖХМС (ЭР⁺): 439/441/443 (M+H)⁺.

С.64. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-({[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]амино}метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 152.



5

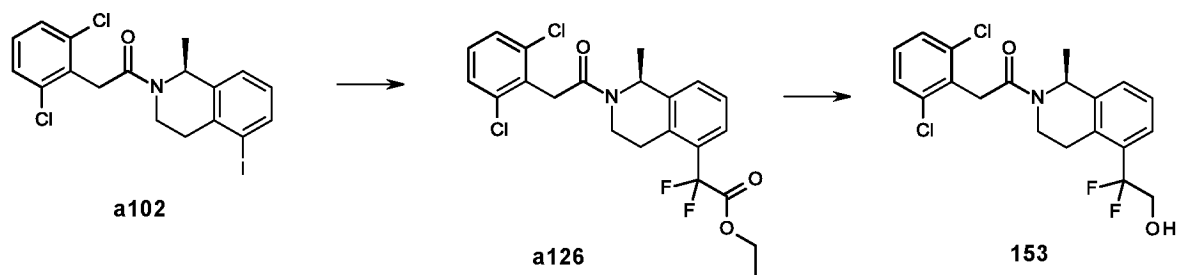
К раствору 1-[(1S)-5-(бромметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона a81 (100 мг, 0,23) в ДМФ (2 мл) добавляли (диметансульфинилиден)амин (23 мг, 0,232 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 14 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-({[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]амино}метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 152 в виде липкого масла. Выход: 13%.

10

ЖХМС (ЭР⁺): 439/441/443 (M+H)⁺, чистота 91%.

15

С.65. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 153.



С.65.1. Синтез этил-2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторацетата a126.

20

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-[(1S)-5-йод-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон a102 (1,38 г, 3,00 ммоль), этилбромдифторацетат (746 мг, 3,6 ммоль), медь (381 мг, 6,00 ммоль) смешивали в дегазированном ДМСО (6 мл).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 1,37 г неочищенного этил-2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторацетата **a126**.

Выход: 100% (неочищенный).

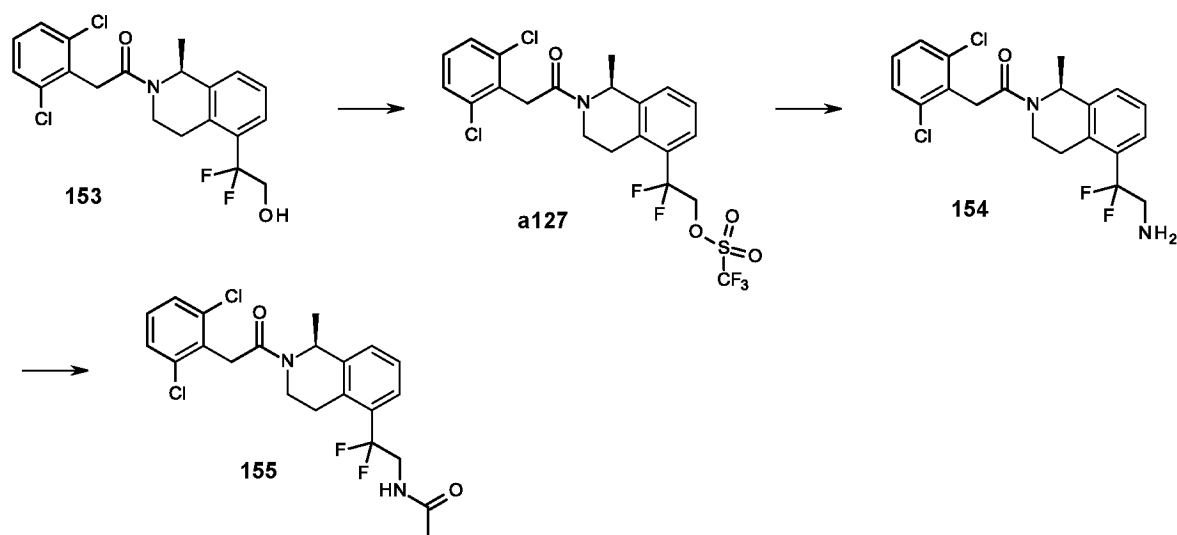
ЖХМС (ЭР^+) 456/458/460 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С.65.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона **153**.

2-[(1S)-2-[2-(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторацетат **a126** (456 мг, 1,0 ммоль) и борогидрид натрия (76 мг, 2,0 ммоль) смешивали в MeOH (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 380 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона **153** в виде белого твердого вещества. Выход: 92%.

ЖХМС (ЭР^+) 414/416/418 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 91,5%.

С.66. Синтез 1-[(1S)-5-(2-амино-1,1-дифторэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона **154** и N-(2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифторэтил)ацетамида **155**.



С.66.1. Синтез [2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторэтил]трифторметансульфоната a127.

В инертной атмосфере 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон 153 (260 мг, 0,63 ммоль), ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (110 мкл, 0,69 ммоль) и триэтиламин (270 мкл, 1,88 ммоль) смешивали в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 343 мг [2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторэтил]трифторметансульфоната a127.

Выход: 100% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР^+): 546/548/550 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С.66.2. Синтез 1-[(1S)-5-(2-амино-1,1-дифторэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона 154.

Раствор [2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторэтил]трифторметансульфоната a127 (200 мг, 0,36 ммоль) в ДМФ (3 мл) насыщали аммиаком. Реакционную смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда, препаративная ЖХМС) и получали 151 мг 1-[(1S)-5-(2-амино-1,1-дифторэтил)-1-

метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона 154 в виде желтого смолообразного вещества.

Выход: 100%.

ЖХМС (ЭР⁺): 413/415/417 (M+H)⁺, чистота 98%.

- 5 С.66.3. Синтез N-(2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифторэтил)ацетамида 155.

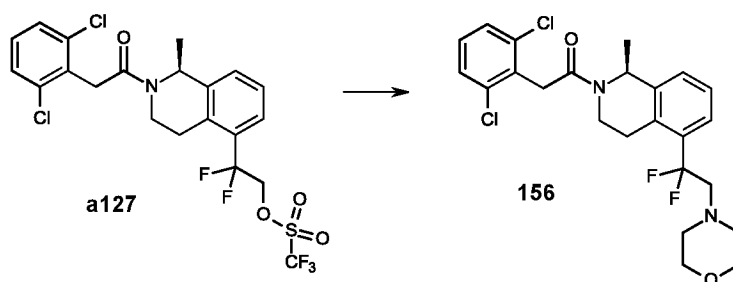
1-[(1S)-5-(2-Амино-1,1-дифторэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон 154 (100 мг, 0,24 ммоль), триэтиламин (100 мкл, 0,7 ммоль) и ацетилхлорид (40 мкл, 0,6 ммоль) смешивали в ДХМ (2 мл).

- 10 Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда, препаративная ЖХМС) и получали 9 мг N-(2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифторэтил)ацетамида 155 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 8%.

ЖХМС (ЭР⁺): 455/457/459 (M+H)⁺, чистота 92%.

- 20 С.67. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1,1-дифтор-2-(морфолин-4-ил)этил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 156.



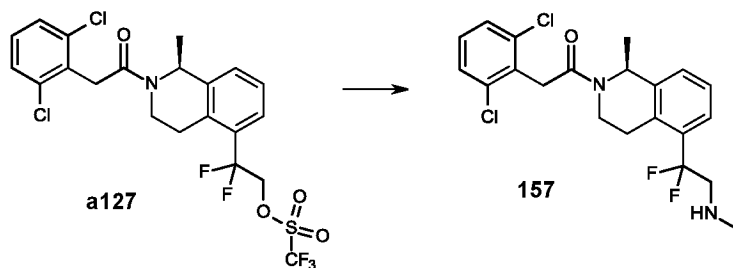
- 25 [2-[(1S)-2-[2-(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторэтил]трифторметансульфонат a127 (25 мг, 0,05 ммоль) разбавляли морфолином (500 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 10 мг 2-

(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1,1-дифтор-2-(морфолин-4-ил)этил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 156 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 45%.

5 ЖХМС (ЭР^+): 483/485/487 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 97%.

С.68. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1,1-дифтор-2-(метиламино)этил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 157.

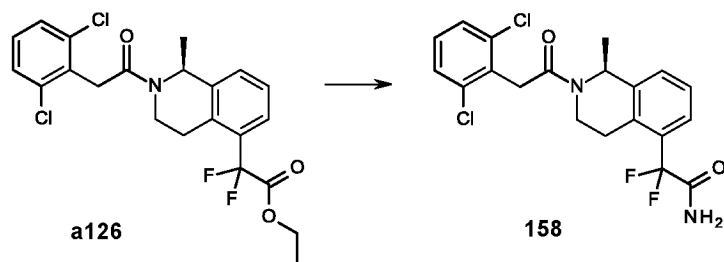


10 [2-[(1S)-2-[2-(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторэтил]трифторметансульфонат a127 (55 мг, 0,10 ммоль) разбавляли 33 мас.% раствором метиламина в EtOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда, затем щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 7 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1,1-дифтор-2-(метиламино)этил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 157 в виде бесцветного смолообразного вещества.

Выход: 17%.

20 ЖХМС (ЭР^+): 427/429/431 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 99%.

С.69. Синтез 2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифторацетамида 158.

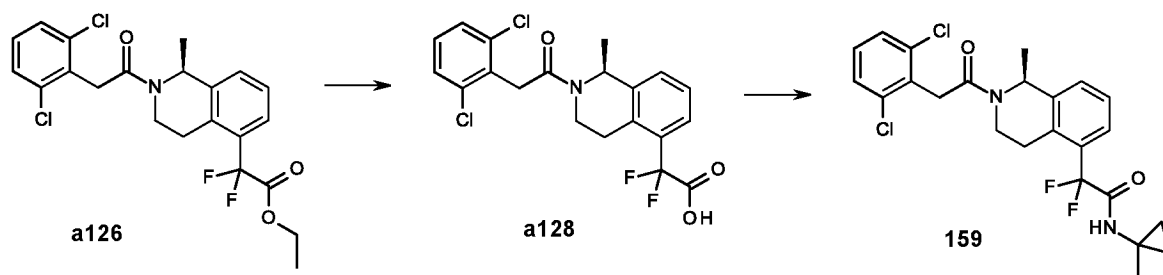


Этил-2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторацетат a126 (600 мг, 1,32 ммоль) разбавляли насыщенным метанольным раствором аммиака (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в герметизированном автоклаве при 80°C в течение 48 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и получали 562 мг 2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2,2-дифторацетида 158 в виде желтого твердого вещества.

Выход: 100%.

ЖХМС (ЭР⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, чистота 94%.

С.70. Синтез 2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]-2,2-дифтор-N-(1-метилциклопропил)ацетида 159.



С.70.1. Синтез 2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторуксусной кислоты a128.

К раствору этил-2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторацетата a126 (1,93 г, 4,23 ммоль) в EtOH (20 мл) и воде (5 мл) при КТ добавляли КОН (240 мг, 4,28 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, реакцию останавливали 5 н. водным раствором HCl (5 мл), смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. EtOH удаляли при пониженном давлении, затем водный слой трижды экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 564 мг 2-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторуксусной кислоты a128.

Выход: 31%.

ЖХМС (ЭР⁺): 428/430/432 (M+H)⁺.

С.70.2. Синтез 2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифтор-N-(1-метилциклопропил)ацетамида 159.

К раствору 2-[(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторуксусной кислоты а128 (280 мг, 0,65 ммоль) и 1-метилциклопропанамингидрохлорида (75 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляли ВОР (325 мг, 0,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли ДИПЭА (0,5 мл, 3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. К реакционной смеси повторно добавляли ДИПЭА (0,5 мл, 3 ммоль) и ее перемешивали при 90°C в течение 2 дней. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали водой (100 мл), 1 н. водным раствором HCl (100 мл), рассолом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 35 мг 2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифтор-N-(1-метилциклопропил)ацетамида 159 в виде твердого вещества.

Выход: 11%.

ЖХМС (ЭР⁺): 481/483/485 (M+H)⁺, чистота 95%.

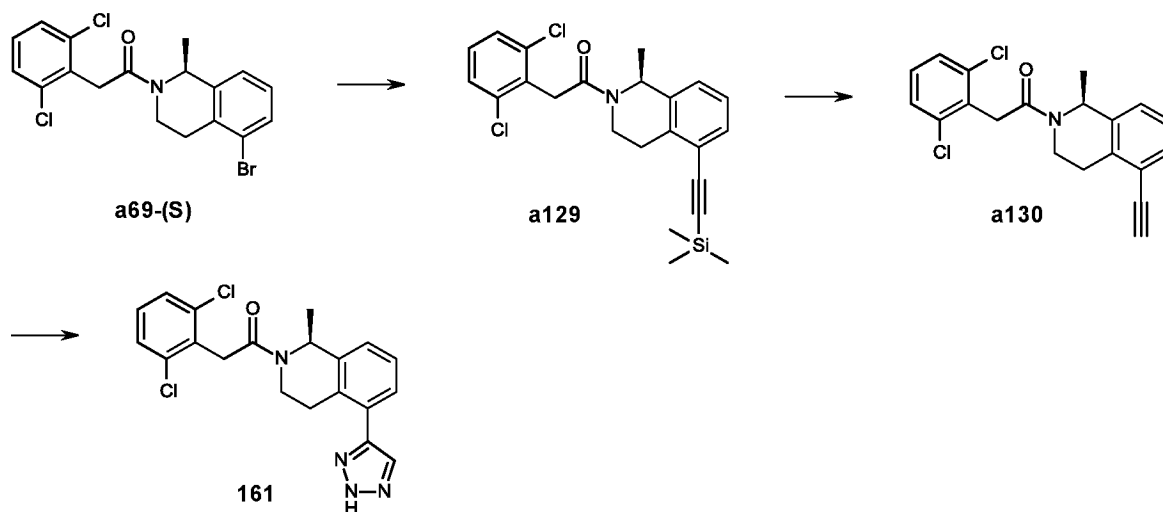
2-{(1S)-2-[(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифтор-N-(3-метилоксетан-3-ил)ацетамид 160 можно синтезировать по методике, аналогичной методике, описанной выше, с использованием 2-[(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]-2,2-дифторуксусной кислоты а128 и 3-метилоксетан-3-амингидрохлорида.

Выход: 10%.

ЖХМС (ЭР⁺): 497/499/501 (M+H)⁺, чистота 80%.

Внешний вид: твердое вещество.

С.71. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]этанона 161.



С.71.1. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2-триметилсилилэтинил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанона а129.

К 1-[(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанону а69-(S) (1 г, 2,42 ммоль) в триэтиламинe (10 мл, 70,98 ммоль) добавляли триметилсилилацетилен (0,52 мл, 3,63 ммоль), йодид меди(I) (46 мг, 0,24 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,14 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, затем реакцию останавливали водой (50 мл). Оставшуюся смесь трижды экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 723 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2-триметилсилилэтинил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанона а129 в виде оранжевого масла.

Выход: 69%.

ЖХМС (ЭР⁺): 430/432/434 (M+H)⁺.

С.71.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-этинил-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанона а130.

К раствору 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2-триметилсилилэтинил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанона а129 (723 мг, 1,68 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли K₂CO₃ (0,46 г, 3,36 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем реакцию останавливали 1 н. водным раствором HCl (20 мл). Оставшуюся смесь трижды экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток

5 очищали фильтровали через слой диоксида кремния и элюировали с помощью ДХМ и получали 478 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-этинил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона a130 в виде бежевого твердого вещества. Выход: 79%.

ЖХМС (ЭР⁺): 358/360/362 (M+H)⁺.

10 С.71.3. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 161.

К раствору 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-этинил-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона a130 (200 мг, 0,56 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли азид натрия (0,11 г, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

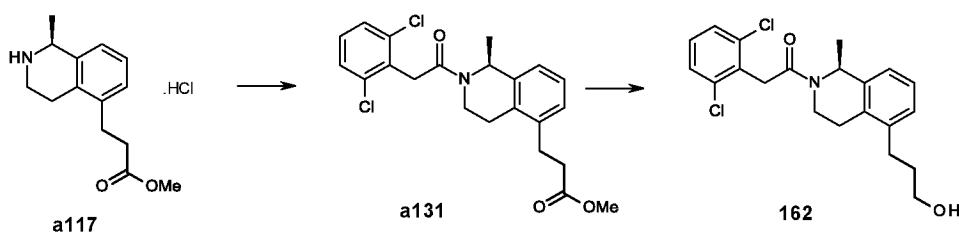
15 нагревании микроволновым излучением при 160°C в течение 5 ч, затем реакцию останавливали водой (20 мл). Оставшуюся смесь трижды экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл). Органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда,

20 стандартная ЖХ) и получали 25 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 161 в виде белого твердого вещества.

Выход: 11%.

ЖХМС (ЭР⁺): 401/403/405 (M+H)⁺, чистота 99%.

25 С.72. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(3-гидроксипропил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 162.



С.72.1. Синтез метил-3-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]пропаноата a131.

К раствору метил-3-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропаноатгидрохлорида a117 (820 мг, 1,82 ммоль) и 2,6-дихлорфенилуксусной кислоты (390 мг, 1,86 ммоль) в АЦН (10 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (420 мг, 2,19 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазолгидрат (115 мг, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем при 0°C по каплям добавляли 4-метилморфолин (0,6 мл, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Смесь выливали в воду (100 мл) и трижды экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органический слой дважды промывали 1 н. водным раствором HCl и водой (250 мл), затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 195 мг метил-3-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]пропаноата a131.

Выход: 25%

ЖХМС (ЭР⁺): 420/422/424 (M+H)⁺.

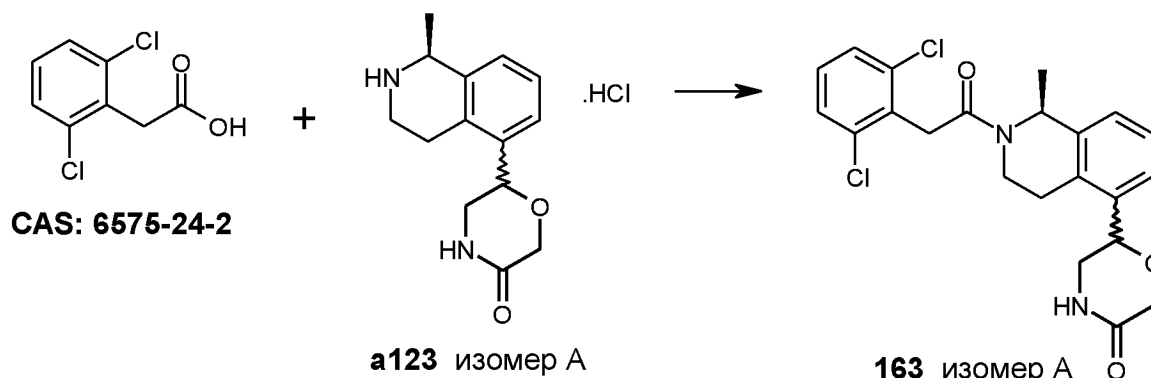
С.72.2. Синтез 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(3-гидроксипропил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 162.

К раствору метил-3-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]пропаноата a131 (33 мг, 78 мкмоль) в ТГФ (2 мл) при КТ порциями добавляли борогидрид лития (10 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем реакцию останавливали водой (1 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли ДХМ (10 мл) и после перемешивания в течение 30 мин смесь пропускали через колонку для ТФЭ. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 1,2 мг 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(3-гидроксипропил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона 162 в виде твердого вещества.

Выход: 4%

ЖХМС (ЭР⁺): 392/394/396 (M+H)⁺.

С.73. Синтез 6-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-5-ил]морфолин-3-она, изомер А, 163.



1-Хлор-N,N,2-триметилпропениламин (111 мг, 0,8 ммоль) добавляли к
 5 раствору 2,6-дихлорфенилуксусной кислоты (150 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (2 мл).
 Этот раствор перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем при КТ добавляли к
 раствору 6-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]морфолин-3-
 онгидрохлорида, изомер А, a123 (150 мг, 0,53 ммоль) и триэтиламина (224 мкл,
 1,59 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и
 10 остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой
 последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (2×20 мл) и
 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×20 мл), затем сушили
 над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем
 растирания с Et₂O (5 мл) и получали 80 мг 6-[(1S)-2-[2-(2,6-
 15 дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-5-ил]морфолин-3-
 она, изомер А, 163, в виде белого твердого вещества.
 Выход: 35%.

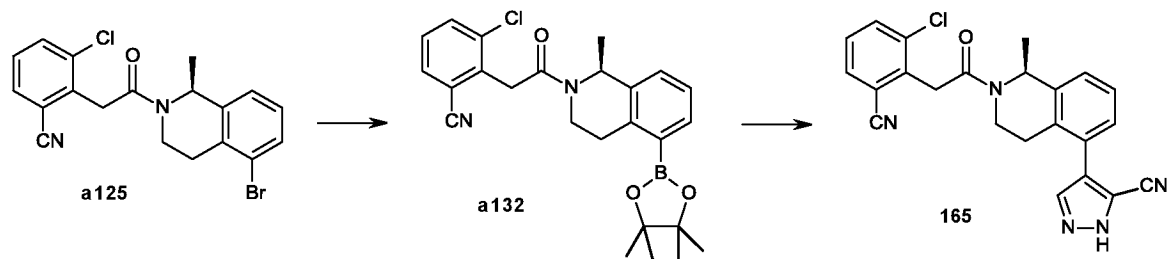
ЖХМС (ЭР⁺): 433/435/437 (M+H)⁺, чистота 89%.

6-[(1S)-2-[2-(2,6-Дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-
 20 изохинолин-5-ил]морфолин-3-он, изомер В, 164, синтезировали по такой же
 методике с использованием в качестве исходных веществ 6-[(1S)-1-метил-
 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]морфолин-3-онгидрохлорида, изомер В,
 a124, и (2,6-дихлорфенил)уксусной кислоты. Очистка путем растирания с Et₂O
 (5 мл) давала 125 мг 6-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-
 25 1Н-изохинолин-5-ил]морфолин-3-она, изомер В, 164, в виде белого твердого
 вещества.

Выход: 54%.

ЖХМС (ЭР⁺): 433/435/437 (M+H)⁺, чистота 93%.

С.74. Синтез 4-{(1S)-2-[(2-хлор-6-цианофенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-1H-пиразол-3-карбонитрила 165.



5

С.74.1. Синтез 3-хлор-2-[2-[(1S)-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]бензонитрила a132.

В атмосфере аргона, бис(пинаколято)дибор (2,57 г, 9,91 ммоль), ацетат калия (0,61 мл, 14,86 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (578 мг, 0,49 ммоль) добавляли к раствору 2-[2-[(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]-3-хлорбензонитрила a125 (2 г, 4,95 ммоль) в диоксане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через целит® и трижды промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме, затем остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 1,95 г 3-хлор-2-[2-[(1S)-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]бензонитрила a132 в виде белого твердого вещества.

20

Выход: 87%.

ЖХМС (ЭР⁺): 451/453 (M+H)⁺.

С.74.2. Синтез 4-{(1S)-2-[(2-хлор-6-цианофенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-1H-пиразол-3-карбонитрила 165.

В атмосфере аргона Pd(PPh₃)₄ (13 мг, 11 мкмоль) и воду (300 мкл, 20 ммоль) добавляли к суспензии 3-хлор-2-[2-[(1S)-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]бензонитрила a132 (50 мг, 0,11 ммоль), 4-бром-2H-пиразол-3-карбонитрила (28 мг, 0,16 ммоль) и карбоната калия (19 мкл, 0,33 ммоль) в

25

диоксане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 60 мин. После проведения реакции в течение еще 90 мин добавляли 4-бром-2Н-пиразол-3-карбонитрил (28 мг, 0,16 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (13 мг, 11 мкмоль) и еще через 60 мин проводили повторное добавление. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью EtOAc, обрабатывали ультразвуком, фильтровали и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью НЖХ (колонка: 2-этилпиридин, с использованием 20% EtOH), затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 3 мг 4-{(1S)-2-[(2-хлор-6-цианофенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-1Н-пиразол-3-карбонитрила 165 в виде желтого масла.

Выход: 6,5%.

ЖХМС (ЭР⁺): 416/418 (M+H)⁺, чистота 100%.

3-Хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил 166 можно синтезировать по методике, аналогичной описанной выше, с использованием в качестве исходных веществ 3-хлор-2-[2-[(1S)-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]бензонитрила a132 и пинаколового эфира 3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-бороновой кислоты. Очистка с помощью НЖХ (фаза: диол, с использованием 7% EtOH), затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) давала 12 мг 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрила 166 в виде белого твердого вещества.

Выход: 21%.

ЖХМС (ЭР⁺): 459/461 (M+H)⁺, чистота 100%.

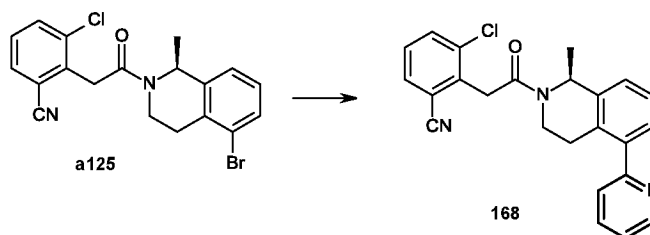
2-{2-[(1S)-5-(2-Аминопиридин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]-2-оксоэтил}-3-хлорбензонитрилтрифторацетат 167 синтезировали по такой же методике с использованием в качестве исходных веществ 3-хлор-2-[2-[(1S)-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]бензонитрила a132 и 2-амино-4-бромпиридина. Очистка с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда,

препаративная ЖХМС) давала 41 мг 2-{2-[(1S)-5-(2-аминопиридин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}-3-хлорбензонитрилтрифторацетата 167 в виде белого твердого вещества.

Выход: 69%.

5 ЖХМС (ЭР⁺): 417/419 (M+H)⁺, чистота 99%.

С.75. Синтез 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(пиридин-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрила 168.



В пробирке Шленка смесь 2-[2-[(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]-3-хлорбензонитрила a125 (100 мг, 0,25 ммоль), эфира 2-пиридинилбороновой кислоты с МИДК (90,6 мг, 0,37 ммоль), аддукта хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладия(II) с метил-трет-бутиловым эфиром (10,4 мг, 12 мкмоль), ацетата меди(II) (23 мл, 0,12 ммоль), трикалийфосфата (112 мкл, 1,24 ммоль) и диэтанолamina (26 мг, 0,25 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, затем последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 37 мг 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(пиридин-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрила 168 в виде желтого масла.

Выход: 37%.

25 ЖХМС (ЭР⁺): 402/404 (M+H)⁺, чистота 99%.

Синтез соединения формулы I-B.

D.1. Синтез N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 118 и энантиомеров.

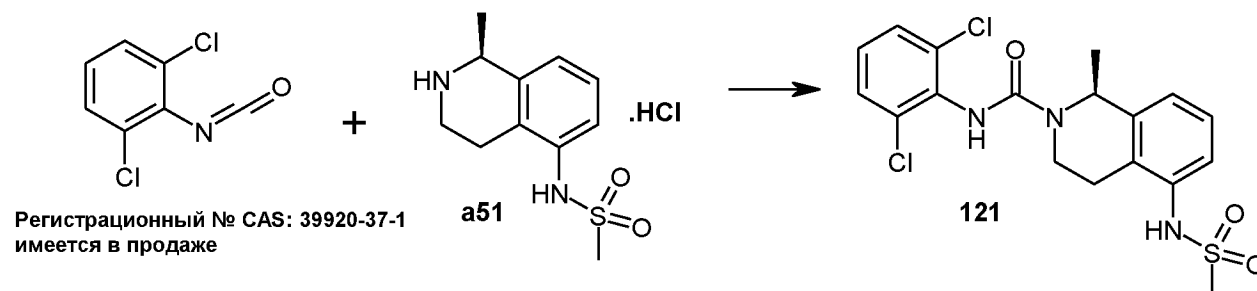


- 5 К раствору 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида (имеется в
продаже, 500 мг, 2,72 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ТЭА (1,2 мл, 8,5 ммоль) и
1,3-дихлор-2-изоцианатобензол (имеется в продаже, 522 мг, 2,72 ммоль). Смесь
перемешивали в течение ночи при 60°C, затем концентрировали в вакууме.
Остаток переносили в ДХМ (100 мл), затем раствор последовательно промывали
10 1 н. водным раствором NaOH (50 мл) и 1 н. водным раствором HCl (50 мл).
Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в
вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой
(щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 273 мг N-(2,6-дихлорфенил)-1-
метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 118 в виде белого твердого
15 вещества.
Выход: 30%
ЖХМС (ЭР⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, чистота 98,8%.
Хиральное разделение N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-
2(1H)-карбоксамида 118 (НЖХ, Whelko-01 (R,R), 50×227 мм, 360 мл/мин, 220 нм,
20 25°C, элюент: от 20 до 30% iPrOH) давало:
- 115 мг (1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-
карбоксамида 119 в виде липкого твердого вещества.
Выход: 12%.
ЖХМС (ЭР⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, чистота 100%.
25 Хиральный анализ (ЖХ, Whelko-01 (R,R), 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C,
элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 7,26 мин, ЭИ 92%.
- 112 мг (1R)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-
карбоксамида 120 в виде твердого вещества.
Выход: 12%.

ЖХМС (ЭР⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, чистота 97,8%.

Хиральный анализ (ЖХ, Welko-01 (R,R), 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1): ВУ 8,68 мин, ЭИ 99%.

5 D.2. Синтез (1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-5-[(метилсульфонил)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 121.



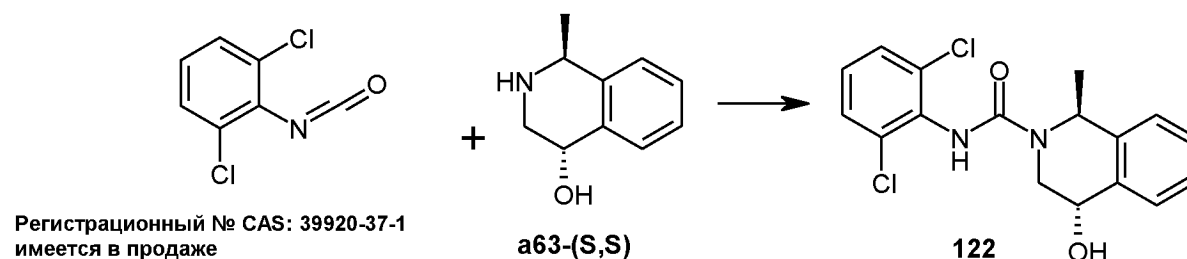
10 К раствору N-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]метансульфонамидгидрохлорида a51 (100 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (2 мл) и ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,2 мл, 1,08 ммоль) и 1,3-дихлор-2-изоцианатобензол (имеется в продаже, 70 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 40 мг (1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-5-[(метилсульфонил)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 121 в виде твердого вещества.

15

Выход: 26%.

ЖХМС (ЭР⁺): 428/430/432 (M+H)⁺, чистота 94,2%.

D.3. Синтез (1S,4S)-N-(2,6-дихлорфенил)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 122.



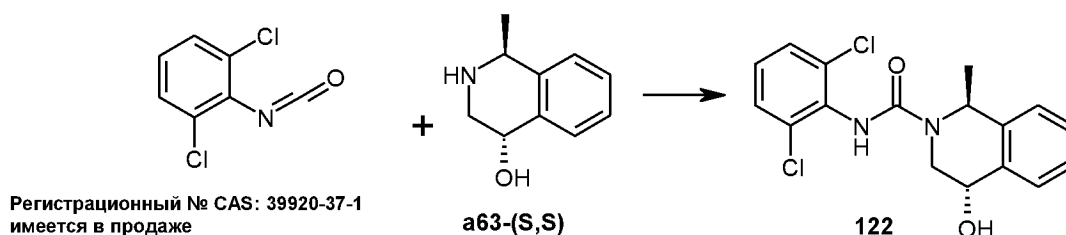
20 К раствору (1S,4S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола a63-(S,S) (35 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 1,3-дихлор-2-изоцианатобензол (имеется в продаже, 50 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью

хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 32 мг (1S,4S)-N-(2,6-дихлорфенил)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 122 в виде почти белого твердого вещества.

5 Выход: 42%.

ЖХМС (ЭР⁺): 351/353/355 (M+H)⁺, чистота 96%.

D.4. Синтез (1S,4R)-N-(2,6-дихлорфенил)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 123.



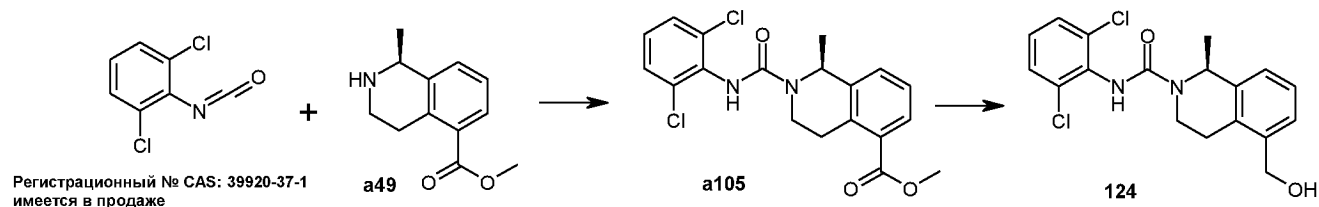
10 К раствору (1S,4R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ола а63-(S,R) (35 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 1,3-дихлор-2-изоцианатобензол (имеется в продаже, 50 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью

15 хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 30 мг (1S,4R)-N-(2,6-дихлорфенил)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 123 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 40%.

ЖХМС (ЭР⁺): 351/353/355 (M+H)⁺, чистота 96%.

20 D.5. Синтез (1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 124.



D.5.1. Синтез метил-(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)карбамоил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата a105.

25 К раствору метил-(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата a49 (230 мг, 1,12 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли 1,3-дихлор-2-

изоцианатобензол (имеется в продаже, 215 мг, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и получали 320 мг метил-(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)карбамоил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата а105, который использовали на

5 следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 62% (неочищенный).

ЖХМС (ЭР⁺): 393/395/397 (M+H)⁺, чистота 85%.

D.5.2. Синтез (1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 124.

10 К раствору метил-(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)карбамоил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата а105 (100 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (3 мл) одной порцией добавляли борогидрид лития (35 мг, 1,53 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем повторно добавляли борогидрид лития (35 мг, 1,53 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи.

15 Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), затем реакцию останавливали 1 н. водным раствором HCl (50 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 50 мг (1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-

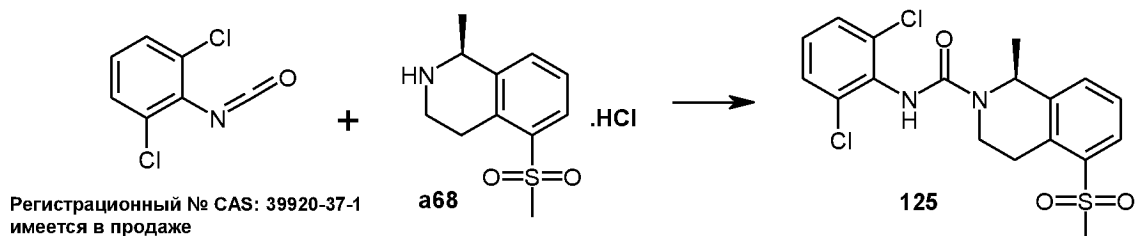
20 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 124 в виде белого твердого вещества.

Выход: 54%.

ЖХМС (ЭР⁺): 365/367/369 (M+H)⁺, чистота 100%.

D.6. Синтез (1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 125.

25



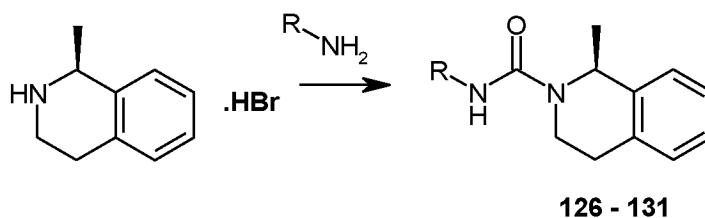
К раствору (1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидрохлорида а68 (70 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ДИПЭА (57 мкл, 0,32 ммоль) и 1,3-дихлор-2-изоцианатобензол

(имеется в продаже, 56 мг, 0,29 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем реакцию останавливали водой и смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС) и получали 72 мг (1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида 125 в виде бесцветного стеклообразного твердого вещества.

Выход: 65%.

ЖХМС (ЭР^+): 413/415/417 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 97,9%.

D.7. Синтез соединений 126 - 131.



К раствору анилинов (0,12 ммоль) в ТГФ (800 мкл) при 0°C , добавляли трифосген (21 мг, 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и 30 мин, затем добавляли ТЭА (70 мкл, 0,50 ммоль), (1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолингидробромид (имеется в продаже, 27 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (2 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, препаративная ЖХМС).

Соединения 126, 127, 128, 129, 130 и 131 синтезировали по этой методике.

(1S)-N-(2-Бром-6-фторфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид 126.

Соединение 126 получали с использованием в качестве исходного вещества 2-бром-6-фторанилина.

Выход: 52%.

ЖХМС (ЭР^+): 363 ($\text{M}+\text{H}^+$), чистота 96,9%.

(1S)-N-(2-Бромфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид 127.

Соединение 127 получали с использованием в качестве исходного вещества 2-броманилина.

5 Выход: 65%.

ЖХМС (ЭР^+): 345 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 95%.

(1S)-N-(2,6-Диметилфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид 128.

10 Соединение 128 получали с использованием в качестве исходного вещества 2,6-диметиланилина.

Выход: 48%.

ЖХМС (ЭР^+): 294 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 96,9%.

(1S)-N-(5-Бром-2-хлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид 129.

15 Соединение 129 получали с использованием в качестве исходного вещества 5-бром-2-хлоранилина.

Выход: 39%.

ЖХМС (ЭР^+): 380 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 97,1%.

20 (1S)-N-(2-Хлор-6-метилфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид 130.

Соединение 130 получали с использованием в качестве исходного вещества 2-хлор-6-метил-анилина.

Выход: 41%.

ЖХМС (ЭР^+): 315 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 73,2%.

25 (1S)-N-(2-Бром-6-метоксифенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид 131.

Соединение 131 получали с использованием в качестве исходного вещества 2-бром-6-метоксианилина

Выход: 48%.

30 ЖХМС (ЭР^+): 315 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, чистота 97,4%.

Е. Исследование цАМФ с помощью ОФРВ.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, не активируют допаминовый рецептор D1 непосредственно, а усиливают воздействие агонистов

D1 или эндогенного лиганда на допаминовые рецепторы D1 по аллостерическому механизму и поэтому они являются позитивными аллостерическими модуляторами D1 (ПАМ D1).

5 Дофамин и другие агонисты D1 сами непосредственно активируют допаминовый рецептор D1.

С помощью настоящего исследования можно изучить воздействие соединений примеров при отсутствии дофамина ("исследование активации") и воздействие соединений примеров в присутствии дофамина ("исследование увеличения активности") соответственно.

10 В исследовании активации определяли стимулирование продуцирования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) при исследовании с помощью ОФРВ, максимальное увеличение количества цАМФ обеспечивали путем увеличения концентраций эндогенного агониста, дофамина, и его определяли, как активацию, составляющую 100%. По данным исследования соединения
15 примеров не оказывают существенного прямого подобного агонистическому воздействия, поскольку они обеспечивали активацию, составляющую менее 20% (от максимального ответа на дофамин) при концентрации, равной 10 мкМ.

В исследовании увеличения активности определяли способность соединений увеличивать количество цАМФ, продуцируемого при низкой
20 пороговой концентрации дофамина. Такую концентрацию дофамина ($[EC_{20}]$) использовали, чтобы обеспечить стимулирование, составляющее 20% от максимального ответа (100%), полученного при увеличивающейся концентрации дофамина. Для определения этого увеличения соединения при увеличивающихся концентрациях инкубировали с дофамином $[EC_{20}]$ и увеличение определяли, как
25 увеличение продуцирования цАМФ. Значение pEC_{50} соединения равно $-\log_{10}$ концентрации соединения, которая обеспечивает увеличение концентрации цАМФ на 50%, и $E_{отн}$ обозначает относительную эффективность, определенную, как выраженное в % максимальное значение увеличения активности, обеспечиваемое соединением, по сравнению с максимальным ответом,
30 полученным при увеличивающихся концентрациях дофамина ($E_{отн}$, равное 1, - максимальный ответ на дофамин).

Конкретные условия, при которых исследовали соединения, приведены ниже в настоящем изобретении.

Методики с использованием культуры клеток, экспрессирующих D1

Клетки выращивали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Клетки выращивали в среде DMEM-F12+GlutaMAX™-I (GIBCO[®], Invitrogen, Merelbeke, Belgium), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (BioWhittaker[®], Lonza, Verviers, Belgium), 400 мкг/мл генетицина (GIBCO[®]), 100 ME/мл пенициллина (ME - международные единицы) и 100 ME/мл стрептомицина (раствор Pen-Strep, BioWhittaker[®]). Использовали фибробласты мышей Lmtk (Ltk-), экспрессирующие допаминовый рецептор D1 (BioSignal Inc, Montreal, Canada, в настоящее время Perkin Elmer) и установлено, что они эффективно связываются и дают устойчивые функциональные реакции (Watts et al, 1995).

Исследование цАМФ

Исследование изменения концентрации внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) определяли с использованием набора для динамического исследования цАМФ с помощью ОФРВ, выпускающегося фирмой CisBio (Codolet, France). В исследовании использовали методику однородной флуоресценции с разрешением по времени и оно основано на определении конкурентности между нативным цАМФ, продуцируемым клетками, и цАМФ, меченым с помощью красителя d2. Связывание метки определяли с использованием антител к цАМФ, меченых криптатом. Воздействие только соединения (агонизм) определяли путем проведения исследования при отсутствии допамина, тогда как воздействие соединения, как позитивного аллостерического модулятора (ПАМ), определяли в присутствии допамина, при концентрации, равной EC₂₀. Клетки (20000 клеток/лунка) инкубировали в 384-луночных планшетах при комнатной температуре в течение 1 ч при конечном объеме в HBSS (сбалансированный солевой раствор Хенкса) (Lonza, содержащий кальций, магний и 20 mM буфера HEPES, pH 7,4), равном 20 мкл, содержащих: изобутилметилксантин (Sigma, конечная концентрация: 0,1 mM), исследуемое соединение при разных концентрациях (обычно от 10^{-9,5} до 10^{-4,5} M) в присутствии и при отсутствии допамина (конечная концентрация: 1,1 нМ). Затем реакцию останавливали и клетки лизировали путем добавления реагента для детектирования d2 в буфере для лизиса (10 мкл) и содержащего криптат реагента в буфере для лизиса (10 мкл) в соответствии с инструкциями

изготовителя. Затем смеси инкубировали при комнатной температуре в течение еще 60 мин и определяли изменение сигналов испускания флуоресценции в ОФРВ в соответствии с инструкциями изготовителя с использованием устройства для считывания планшетов Envision (Perkin Elmer, Zaventem,

5 Belgium) при возбуждении лазером. Все инкубирования проводили дважды и результаты сравнивали с полученной для допамина зависимостью концентрация-эффект (от 10^{-11} до 10^{-6} М).

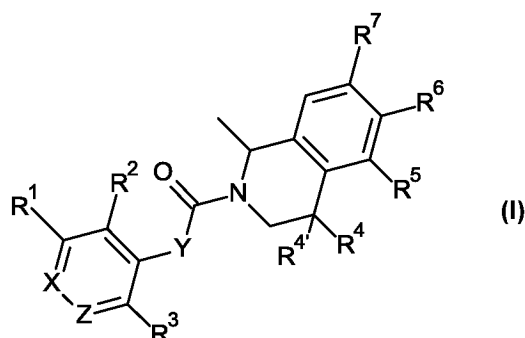
Анализ результатов

10 Результаты анализировали с помощью Excel и PRISM (GraphPad Software) и получали значения pEC_{50} и $E_{отн}$ с использованием четырехпараметрического логистического уравнения (DeLean et al, 1978), где $E_{отн}$ обозначает аппроксимированный максимальный ответ на исследуемое соединение за вычетом фона, выраженный в процентах от значения, полученного при использовании допамина, который определен, как 100%.

15 По данным исследования цАМФ с помощью ОФРВ соединения примеров обладают значениями pEC_{50} , равными 5,5 или более; в идеальном случае равными 6,5 или более; предпочтительно равными 7 или более; более предпочтительно равными 8 или более.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,

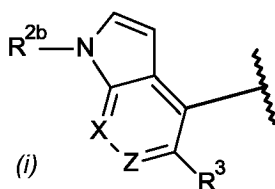


5 в которой

R^1 обозначает водород, галоген, цианогруппу или гидроксигруппу; C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил или (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

10 R^2 обозначает водород, цианогруппу или галоген; или C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)амино(C_1 - C_6 -алкил), C_1 - C_6 -алкиламидную группу, (C_1 - C_6 -алкилацил)аминогруппу, (C_1 - C_6 -алкилацил)амино(C_1 - C_6 -алкил) или гетероарил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; или

15 R^1 и R^2 связаны друг с другом и вместе с соседней ароматической группой образуют гетероцикл формулы (i):



20 в которой

R^{2b} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкилсульфонил;

R^3 обозначает галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу или цианогруппу;

R^4 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилсигруппу или C_1 - C_6 -алкиламинокарбонилсигруппу;

$R^{4'}$ обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил; или R^4 и $R^{4'}$ вместе образуют оксигруппу;

R^5 обозначает водород, цианогруппу или гидроксигруппу; или C_1 - C_6 -алкил; C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу; C_1 - C_6 -алкилсульфониламино(C_1 - C_6 -алкил), гетероцикл, C_1 - C_6 -алкилациламино(C_1 - C_6 -алкил), C_1 - C_6 -алкилуреидо(C_1 - C_6 -алкил), C_1 - C_6 -алкилкарбамат(C_1 - C_6 -алкил); амидную группу; C_1 - C_6 -алкоксикарбонилсигруппу(C_1 - C_6 -алкил); аминогруппу; N-циано-S-(C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, N,S-(ди- C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, аминосульфенил; C_1 - C_6 -алкилсульфенил; аминосульфенил; (ди- C_1 - C_6 -алкил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу, амино(C_1 - C_6 -алкил), или амидо(C_1 - C_6 -алкил); любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

R^6 обозначает водород;

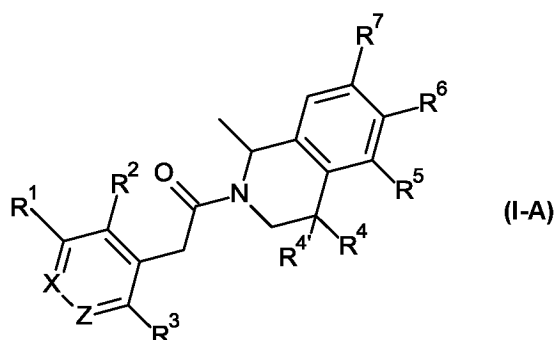
R^7 обозначает водород или (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу;

X обозначает CR^9 или N; где R^9 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил, замещенный гидроксигруппой;

Z обозначает CH или N; и

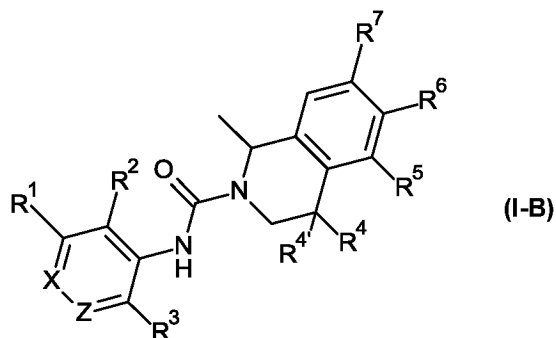
Y обозначает CH_2 или NH.

2. Соединение по п. 1, представленное формулой (I-A), или его фармацевтически приемлемая соль,



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , R^6 , R^7 , X и Z являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение по п. 1, представленное формулой (I-B), или его
5 фармацевтически приемлемая соль,



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , R^6 , R^7 , X и Z являются такими, как определено в п. 1.

- 10 4. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^1 обозначает водород, галоген, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкилгидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил или (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу.

- 15 5. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^2 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством галогенов, C_1 - C_6 -алкилгидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -
20 алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, цианогруппу, C_1 - C_6 -алкиламидную группу, пиразолил или группу формулы $-CH_2R^{2a}$, $-NHR^{2a}$ или $-CH_2NHR^{2a}$, в которой R^{2a} выбран из группы, включающей C_1 - C_6 -алкилацил или C_1 - C_6 -алкилсульфонил.

6. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^3 обозначает галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкоксигруппу.

5 7. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^5 обозначает водород, цианогруппу, гидроксигруппу, аминогруппу, карбамоил, сульфоамид, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкоксигруппой или
10 гетероциклом, N-циано-S-(C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, N,S-(ди- C_1 - C_6 -алкил)сульфонимидоил, (ди- C_1 - C_6 -алкил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу, (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу; или R^5 обозначает C_1 - C_6 -алкил, содержащий в качестве одного или нескольких заместителей гидроксигруппу, галоген, C_1 - C_6 -алкилсульфанил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, (C_1 - C_6 -алкилсульфонил)аминогруппу, (C_1 - C_6 -алкилацил)аминогруппу, C_1 - C_6 -алкилуреидную группу, C_1 - C_6 -алкилкарбамат, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилсигруппу; или R^5 обозначает гетероцикл, необязательно моно- или полизамещенный C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкилсульфонил; или R^5 обозначает амидную группу, выбранную из группы,
20 включающей C_1 - C_6 -алкиламидную группу, необязательно моно- или полизамещенную галогеном, замещенную или незамещенную гетероциклиламидную группу, C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламидную группу, необязательно моно- или полизамещенную C_1 - C_6 -алкилом, галогенами или гидроксигруппой; или R^5 обозначает аминосульфонильную группу, выбранную
25 из группы, включающей C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов или цианогрупп, гетероциклиламиносульфонил или C_3 - C_8 -гетероциклоалкиламиносульфонил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов.

8. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^1 обозначает водород.

5 9. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^4 и $R^{4'}$ обозначают водород.

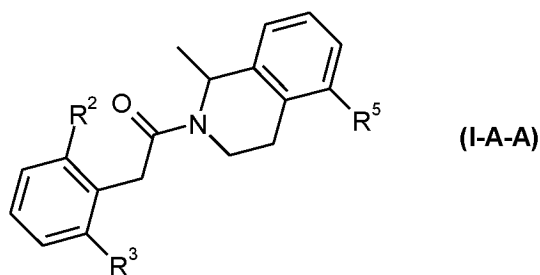
10. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^6 обозначает водород.

10 11. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^7 обозначает водород.

12. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой X обозначает СН.

15 13. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой Z обозначает СН.

20 14. Соединение по п. 2, представленное формулой (I-A-A), или его фармацевтически приемлемая соль;



в которой R^2 , R^3 и R^5 являются такими, как определено в п. 1.

25 15. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^2 обозначает галоген или цианогруппу.

16. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^3 обозначает галоген или цианогруппу.

5 17. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^2 обозначает хлор или цианогруппу.

10 18. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^3 обозначает хлор или цианогруппу.

19. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,
15 в которой R^5 обозначает водород, гидроксигруппу, аминогруппу, цианогруппу, метилсульфинил, (диметиламино)сульфинил, N,S-диметилсульфонимидоил, (1-оксидотетрагидро-1H-1 λ^4 -тиофен-1-илиден)аминогруппу, N-циано-S-метилсульфонимидоил, гидроксиметил, (метилсульфанил)метил, (метилсульфонил)метил, [(метоксикарбонил)окси]метил, 1-гидроксиэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил, 1-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил, (ацетиламино)метил,
20 (метилсульфонил)аминогруппу, [(метилсульфонил)амино]метил, 2-[(метилсульфонил)амино]этил, [(метилкарбамоил)амино]метил, [(метоксикарбонил)амино]метил, карбамоил, метилкарбамоил, диметилкарбамоил, этилкарбамоил, (2,2,2-трифторэтил)карбамоил, пропан-2-илкарбамоил, дипропан-2-илкарбамоил, 4H-1,2,4-триазол-3-илкарбамоил, пиридин-2-илкарбамоил, пирролидин-1-илкарбонил, (2-метилпирролидин-1-ил)карбонил, (2,5-диметилпирролидин-1-ил)карбонил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)карбонил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил, морфолин-4-илкарбонил,
25 [4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]карбонил, сульфамойл, пирролидин-1-илсульфонил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил, метилсульфонил, (метоксиметил)сульфонил, этилсульфонил, пропан-2-илсульфонил, (пиридин-3-илметил)сульфонил, [(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]сульфонил, (тетрагидро-

30

2Н-пиран-4-илметил)сульфонил, метилсульфамоил, (цианометил)сульфамоил, этилсульфамоил, (2,2,2-трифторэтил)сульфамоил, пропан-2-илсульфамоил, (4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфамоил, 1,1-дифтор-2-гидроксиэтил, 2-амино-1,1-дифторэтил, 1-ацетамидо-2,2-дифторэтил, 1,1-дифтор-2(морфолин-4-ил)этил, 5 1,1-дифтор-2-(метиламино)этил, (карбамоил)(дифтор)метил, (N-(1-метил)циклопропил)аминокарбонил)(дифтор)метил, N-(1-метил)оксетан-3-ил))аминокарбонил)(дифтор)метил, 1-гидроксипропил, пиридин-2-ил, 6-аминопиридин-3-ил, 2-аминопиридин-4-ил, 2-аминопиридин-3-ил, 1Н-пиразол-4-ил, 3-циано-1Н-пиразол-4-у, 3-трифторметил-1Н-пиразол-4-ил, 1-метил-1Н-10 пиразол-4-ил, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил, 2Н-1,2,3-триазол-4-ил, морфолин-3-он, (диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденаминогруппу, (4-оксидо-1,4- λ^4 -оксатиан-4-илиден)аминогруппу, N-этил-S-метилсульфонимидоил или [(диметил)(оксидо)- λ^6 -сульфанилиденамино]метил.

15 20. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R⁵ обозначает водород, гидроксигруппу, гидроксиметил, (метилсульфанил)метил, 1-гидроксиэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил, (метилсульфонил)аминогруппу, 20 [(метилсульфонил)амино]метил, 2-[(метилсульфонил)амино]этил, (2,2,2-трифторэтил)карбамоил, дипропан-2-илкарбамоил, 4Н-1,2,4-триазол-3-илкарбамоил, (2,5-диметилпирролидин-1-ил)карбонил, [4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]карбонил, метилсульфонил, (метоксиметил)сульфонил, этилсульфонил, пропан-2-илсульфонил, (тетрагидро-25 2Н-пиран-4-илметил)сульфонил, метилсульфамоил, (цианометил)сульфамоил, этилсульфамоил, (2,2,2-трифторэтил)сульфамоил, пропан-2-илсульфамоил или (4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфамоил.

21. Соединение формулы (I) по п. 1, выбранное из группы, включающей 30 2-(2,6-дихлорфенил)-1-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этанон; 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]этанон; 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил]этанон;

- 2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- N-{(1R)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метансульфонамид;
- 5 N-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метансульфонамид;
- 2,4-дихлор-3-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} бензонитрил;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-(4,4-дифтор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон;
- 10 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[4,4-дифтор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-(1,4,4-триметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон;
- 2-(3-бром-2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 20 N-{(1S)-2-[(2-хлор-6-метилфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метансульфонамид;
- N-{(1S)-2-[(2-хлор-6-цианофенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метансульфонамид;
- 2-(3,5-дихлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 2-(2-бром-6-метоксифенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 30 3-хлор-2-{2-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} бензонитрил;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

- 3-хлор-2-{2-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 5 2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S,4R)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 10 2-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-1-[(1S,4S)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2-хлор-6-метоксифенил)-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 2-[2-хлор-6-(трифторметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 5-хлор-4-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}пиридин-3-карбонитрил;
- N-({2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)метансульфонамид;
- 20 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбонитрил;
- 25 N-{2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил}метансульфонамид;
- N-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)метансульфонамид;
- N-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)ацетамид;
- 30 1-({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)-3-метилмочевину;
- метил ({(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}метил)карбамат;

- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- 5 (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,N,1-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- 10 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пирролидин-1-илкарбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(2-метилпирролидин-1-ил)карбонил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N-этил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(морфолин-4-илкарбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 20 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]карбонил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(2,5-диметилпирролидин-1-ил)карбонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-{[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]карбонил}-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 30 (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N,N-ди(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксамид;

- 2-[2-хлор-6-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
3-хлор-N-метил-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензамид;
- 5 2-[2,6-дихлор-4-(гидроксиметил)фенил]-1-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон;
{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил} метилметилкарбонат;
3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} бензонитрил;
- 10 N-(2,4-дихлор-3-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} фенил)метансульфонамид;
2-[2,6-дихлор-3-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} бензил)метансульфонамид;
N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} бензил)ацетамид;
2-[2,6-дихлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 20 2-[2,6-дихлор-3-(метилсульфинил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(метилсульфанил)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} фенил)метансульфонамид;
N-(3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} фенил)ацетамид;
- 30 1-[(1S)-5-амино-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

- N-(2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}этил)метансульфонамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[1-(метилсульфонил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 5 2-[2-хлор-6-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанонтрифторацетат;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-2,3-дигидроизохинолин-4(1H)-он;
- 2-{2,6-дихлор-4-[метилсульфинил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 10 [2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N-циано-S-метилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N,S-диметилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,N,1-триметил-1,2,3,4-
- 15 тетрагидроизохинолин-5-сульфинамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(S)-метилсульфинил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[метилсульфинил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 20 (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-[2-хлор-6-(метилсульфанил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-
- 25 2(1H)-ил]этанон;
- 2-[2-хлор-6-(метилсульфинил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-[2-хлор-6-(метилсульфонил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 30 2-[5-хлор-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанонтрифторацетат;
- 3,5-дихлор-4-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил} пиридин-2(1H)-он;

- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пропан-2-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(этилсульфонил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 5 3-метокси-2-{2-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 2-{2-хлор-6-[(метилсульфонил)метил]фенил}-1-[(1S)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(метилсульфонил)метил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 10 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4S)-4-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,4R)-4-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 (1S,4S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбамат;
- (1S,4S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбонат;
- (1S,4R)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-илметилкарбонат;
- 20 2-[2,6-дихлор-3-(гидроксиметил)фенил]-1-[(1S)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-4-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(пирролидин-1-илсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-N-этил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
- 30 (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
- (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-N-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;

- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
(1S)-N-(цианометил)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
- 5 (1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-сульфонамид;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-{[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]сульфонил}-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(пиридин-3-илметил)сульфонил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 10 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)сульфонил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[(метоксиметил)сульфонил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(1-оксидотетрагидро-1H-1λ⁴-тиофен-1-илиден)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
2-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 20 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-((1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 25 N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1R)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-5-[(метилсульфонил)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- 30 (1S,4S)-N-(2,6-дихлорфенил)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
(1S,4R)-N-(2,6-дихлорфенил)-4-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;

- (1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-5-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- (1S)-N-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-5-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- 5 (1S)-N-(2-бром-6-фторфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- (1S)-N-(2-бромфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- (1S)-N-(2,6-диметилфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- (1S)-N-(5-бром-2-хлорфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- 10 (1S)-N-(2-хлор-6-метилфенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- (1S)-N-(2-бром-6-метоксифенил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид;
- 15 2-(2-хлор-6-фторфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(5-хлор-1H-индол-4-ил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(пиридин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 20 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(пиридин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 2-{2-[(1S)-5-(6-аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}-3-хлорбензонитрилтрифторацетат;
- 25 3-хлор-2-{2-[(1S)-5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 30 3-хлор-2-{2-[(1S)-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 1-[(1S)-5-(6-аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон;

- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2-метилпиридин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 1-[(1S)-5-(6-аминопиридин-3-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон;
- 5 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-{[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]амино}-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-[(4-оксидо-1,4-λ⁴-оксатиан-4-илиден)амино]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 10 3-хлор-2-{2-[(1S)-5-{[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]амино}-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(N-этил-S-метилсульфонимидоил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 15 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-({[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]амино}метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 1-[(1S)-5-(2-амино-1,1-дифторэтил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-
- 20 2-(2,6-дихлорфенил)этанон;
- N-(2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифторэтил)ацетамид;
- 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1,1-дифтор-2-(морфолин-4-ил)этил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 25 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-[1,1-дифтор-2-(метиламино)этил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;
- 2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифторацетамид;
- 2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифтор-N-(1-метилциклопропил)ацетамид;
- 30 2-{(1S)-2-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-2,2-дифтор-N-(3-метилоксетан-3-ил)ацетамид;

2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-1-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S)-5-(3-гидроксипропил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

5 6-[(1S)-2-[2-(2,6-дихлорфенил)ацетил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-5-ил]морфолин-3-он;

4-{(1S)-2-[(2-хлор-6-цианофенил)ацетил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил}-1H-пиразол-3-карбонитрил;

10 3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил;

2-{2-[(1S)-5-(2-аминопиридин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}-3-хлорбензонитрилтрифторацетат; и

3-хлор-2-{2-[(1S)-1-метил-5-(пиридин-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-2-оксоэтил}бензонитрил.

15

22. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения в терапии.

20

23. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения заболеваний и/или нарушений, в которых играют роль рецепторы D1.

25

24. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения связанных с познавательной способностью и негативных симптомов шизофрении, нарушений познавательной способности, связанных с классическим лечением нейролептическим средством,

30

импульсивности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения, болезни Гентингтона, слабоумия, связанного с тельцами Леви, болезни Альцгеймера, возрастного ухудшения познавательной способности, слабого нарушения познавательной способности (СНП), привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушений сна и апатии.

25. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона.

5

26. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

10 27. Применение соединения формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, примененного для лечения и/или предупреждения заболеваний и/или нарушений, в которых играют роль рецепторы D1.

15 28. Применение соединения формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, примененного для лечения и/или предупреждения связанных с познавательной способностью и негативных симптомов шизофрении, нарушений познавательной способности, связанных с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивности, 20 синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения, болезни Гентингтона, слабоумия, связанного с тельцами Леви, болезни Альцгеймера, возрастного ухудшения познавательной способности, слабого нарушения познавательной способности 25 (СНП), привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушений сна и апатии.

29. Применение соединения формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления 30 лекарственного средства, примененного для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона.

30. Способ лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение позитивного аллостерического модулятора D1, который

включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

- 5 31. Способ лечения и/или предупреждения связанных с познавательной способностью и негативных симптомов шизофрении, нарушений познавательной способности, связанных с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения, болезни
- 10 Гентингтона, слабоумия, связанного с тельцами Леви, болезни Альцгеймера, возрастного ухудшения познавательной способности, слабого нарушения познавательной способности (СНП), привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушений сна и апатии, который
- 15 включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

32. Способ лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона, который
- включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения
- 20 формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.