

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035108**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.28

(21) Номер заявки
201490567

(22) Дата подачи заявки
2012.09.20

(51) Int. Cl. **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОХИНОЛИН-2-ОНА

(31) PCT/CN2011/080078

(32) 2011.09.23

(33) CN

(43) 2014.07.30

(86) PCT/EP2012/068472

(87) WO 2013/041591 2013.03.28

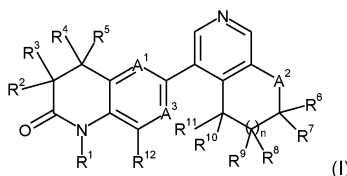
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(56) WO-A1-2009135651

(72) Изобретатель:
**Эби Иоганнес, Амрайн Курт,
Фантазия Серена Мариа (CH),
Хорнспергер Бенуа (FR), Кун Бернд
(CH), Лю Юнфу (CN), Мерки Ханс П.,
Майвег Александер Ф., Мор Петер,
Скалоне Микеланджело (CH), Тань
Сюэфэй, Чжоу Минвэй (CN)**

(74) Представитель:
**Хмара М.В., Рыбаков В.М., Липатова
И.И., Новоселова С.В., Дощечкина
В.В. (RU)**

(57) В изобретении предложены новые соединения общей формулы (I)



в которых $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A^1, A^2, A^3$ и n являются такими, как раскрыто в данном документе, а также композиции, включающие эти соединения, и способы применения указанных соединений.

B1

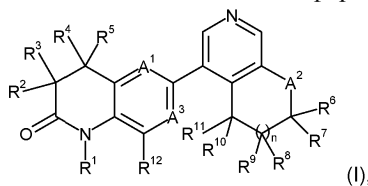
035108

035108

B1

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

В настоящем изобретении предложены новые соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой C_1 - C_7 -алкил;
 R^2 представляет собой H;
 R^3 представляет собой H;
 R^4 представляет собой H;
 R^5 представляет собой H;
 R^6 представляет собой H, галоген или C_1 - C_7 -алкил;
 R^7 представляет собой H;
 R^8 представляет собой H;
 R^9 представляет собой H;
 R^{10} представляет собой H;
 R^{11} представляет собой H;
 R^{12} представляет собой H или галоген;
 A^1 представляет собой CR^{13} ;
 A^2 представляет собой NR^{14} или $CR^{15}R^{16}$;
 A^3 представляет собой CR^{17} ;
 R^{13} представляет собой H или галоген;
 R^{14} представляет собой $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$, причем сумма q, r и p равна по меньшей мере 2;
 R^{15} представляет собой $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$;
 R^{16} представляет собой H; или
 R^6 и R^{16} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют двойную связь;
 R^{17} представляет собой H;
 R^{20} представляет собой H;
 R^{21} представляет собой H;
 R^{22} представляет собой H;
 R^{23} представляет собой H;
 R^{24} представляет собой H;
 R^{25} представляет собой H;
 R^{26} представляет собой H;
 R^{27} представляет собой H, $-S(O)_2R^{31}$, $-C(O)R^{31}$ или $-C(O)OR^{31}$, причем, в случае когда R^{26} представляет собой H и R^{27} представляет собой H, сумма q, r и p равна по меньшей мере 1;
 R^{31} представляет собой C_1 - C_7 -алкил или хлорпиридинил, гидроксил- C_1 - C_7 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил;
n равно 0 или 1;
p равно 0 или 1;
q равно 0 или 1;
r равно 0 или 1,
или их фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

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

неадекватно повышенных уровней альдостерона (по отношению к уровням поглощения солей) можно свести к минимуму путем блокады альдостерона антагонистами рецептора минералокортикоидов (МР). Ожидается, что прямое ингибирование синтеза альдостерона обеспечит даже лучшую защиту, поскольку оно также снизит негеномные действия альдостерона.

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

Показано, что в таких условиях альдостерон приводит к повышенному окислительному стрессу, который, в конечном счете, может вносить вклад в повреждение органа. Инфузия альдостерона крысам с аномальными почками (либо в результате обработки высоким содержанием соли, либо путем односторонней нефрэктомии) индуцирует широкий ряд повреждений почки, включающих расширение клубочков, повреждение подоцитов, интерстициальное воспаление, пролиферацию мезангиальных клеток и фиброз, отражаемый протеинурией. Более конкретно было показано, что альдостерон повышает экспрессию молекулы адгезии ICAM-1 в почках. ICAM-1 критично вовлечена в воспаление клубочков. Также было показано, что альдостерон повышает экспрессию воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) ИЛ-1b и ИЛ-6, MCP-1 и остеоопонтин. На клеточном уровне было продемонстрировано, что в фибробластах кровеносных сосудов альдостерон повышает экспрессию мРНК коллагена типа I, медиатора фиброза. Альдостерон также стимулирует накопление коллагена типа IV в мезангиальных клетках крыс и индуцирует экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1; от англ. plasminogen activator inhibitor) в гладкомышечных клетках. В итоге выявлено, что альдостерон является ключевым гормоном, вовлеченным в повреждение почек. Альдостерон играет в равной степени важную роль при посредничестве риска сердечно-сосудистых заболеваний.

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

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

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

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

Термин "алкил" обозначает одновалентную, нормальную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, имеющую от 1 до 7 атомов углерода и в более конкретных формах осуществления от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Конкретные алкильные группы включают метил, изопропил, этил и трет-бутил.

Более конкретная алкильная группа представляет собой этил.

Термин "циклоалкил" обозначает одновалентную насыщенную моноциклическую или бициклическую углеводородную группу, имеющую от 3 до 8 кольцевых атомов углерода. В конкретных формах осуществления циклоалкил обозначает одновалентную насыщенную моноциклическую углеводородную группу, имеющую от 3 до 8 кольцевых атомов углерода. Бициклическая группа означает группу, состоящую из двух насыщенных карбоциклов, имеющих два общих атома углерода. Конкретные циклоалкильные группы являются моноциклическими. Примерами моноциклического циклоалкила являются циклопропил, циклобутанил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Примерами бициклического циклоалкила являются бицикло[2.2.1]гептанил или бицикло[2.2.2]октанил. Конкретной моноциклической циклоалкильной группой является циклопропил.

Термины "атом галогена" и "галоген" в настоящем описании используют взаимозаменяемо, и они обозначают атом фтора, хлора, брома или йода. Конкретными атомами галогена являются атомы хлора и фтора.

Термин "гидроксигруппа" обозначает группу -ОН.

Термин "гидроксиалкил" обозначает алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен гидроксигруппой. Примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксиметилпропил и дигидроксипропил. Конкретным примером является гидроксиметил.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот, и которые не являются ни биологически, ни иначе нежелательными. Соли образуют с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., в частности соляная кислота, и с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, паратолуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин и т.е. Кроме того, эти соли могут быть получены путем присоединения неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, образованные из неорганического основания, включают, но не ограничены ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния и т.п. Соли, образованные из органических оснований, включают, но не ограничены ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полииминные смолы и т.п. Конкретные фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), представляющие собой соли гидрохлориды, соли метансульфоновой кислоты и соли лимонной кислоты.

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

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

Сокращение мкМ означает микромоляр и эквивалентен символу μM .

Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неприродные доли атомных изотопов при одном или более из атомов, составляющих такие соединения. Например, настоящее изобретение также включает изотопно меченые варианты по настоящему изобретению, идентичные раскрытым в данном документе, за исключением того факта, что один или более атомов замещен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от преобладающей атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе для этого атома. Все изотопы любого конкретного указанного атома или элемента рассмотрены в пределах объема соединений по изобретению и их применений. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изото-

пы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H ("D"), ^3H ("T"), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Некоторые изотопно меченые соединения по настоящему изобретению (например, соединения, меченые ^3H или ^{14}C) полезны в анализах тканевого распределения соединения и/или субстрата. Изотопы, представляющие собой тритий (^3H) и углерод-14 (^{14}C), полезны в связи с легкостью их получения и обнаружения. Дополнительное замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может дать определенные терапевтические преимущества в результате их большей метаболической стабильности (например, увеличенного периода полувыведения *in vivo* или сниженных потребностей в дозировке) и, следовательно, при некоторых обстоятельствах могут быть предпочтительными. Изотопы, испускающие позитроны, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , полезны для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) по изучению занятости рецептора субстратом. Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены, следуя методам, аналогичным методам, раскрытым на схемах и/или в примерах, приведенных в данном документе ниже, путем замены реагента, не меченного изотопом, изотопно меченым реагентом. В частности, соединения формулы (I), в которых один или более атомов H замещены атомом ^2H , также представляют собой форму осуществления данного изобретения.

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

Согласно правилу Кана-Ингольда-Прелога асимметрический атом углерода может иметь "R" или "S" конфигурацию.

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, где R^6 представляет собой H.

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, в которых R^{12} представляет собой H.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, в которых A^2 представляет собой $\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, в которых R^{27} представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, в которых R^{27} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, в которых R^{31} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкил}$ или хлорпиридинил.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, в которых R^{31} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкил}$.

Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, в которых n равно 1.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, в которых q, r и p равны нулю.

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

(рацемического)-N-[4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

(-)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;

(+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;

(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;

(S)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;

(рацемического)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;

(-)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;

(+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;

(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;

(S)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;

(рацемического)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(-)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(S)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(рацемического)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида;

{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,7]нафтиридин-1-ил]-этил}-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира;

6-[1-(2-амино-этил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,7]нафтиридин-5-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она гидрохлорида;

N-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,7]нафтиридин-1-ил]-этил}-пропионамида;

N-(2-(5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2Н)-ил)этил)этансульфонамида;

и их фармацевтически приемлемой соли.

Конкретные примеры соединений формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, также выбраны из:

(2R,S)-2-гидрокси-N-((4R,S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида;

(2R)-2-гидрокси-N-((4R,S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида;

(2S)-2-гидрокси-N-((4R,S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида;

(+)-(2R)-2-гидрокси-N-((4R или 4S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида;

(-)-(2R)-2-гидрокси-N-((4S или 4R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида;

(-)-(2S)-2-гидрокси-N-((4S или 4R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида;

(+)-(2S)-2-гидрокси-N-((4R или 4S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида;

(рацемического)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(-)-(S или R)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(+)-(R или S)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(рацемического)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида;

(-)-(S или R)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида;

(+)-(R или S)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида;

(рацемического)-N-[4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

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

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

(-)-(S или R)- этансульфоновой кислоты [4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

(+)-(R или S)-этансульфоновой кислоты [4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

(рацемического)-N-[4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

(рацемического)-этансульфоновой кислоты [4-(7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

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

(рацемического)-этансульфоновой кислоты [4-(8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

(рацемического)-этансульфоновой кислоты [4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

(+)-этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(рацемического)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(-)-(S или R)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(+)-(R или S)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;

(R)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она;

3-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

N-[(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;

циклопропанкарбоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

N-[(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамида;

циклопропансульфоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;

(рацемического)-6-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она;

(S или R)-6-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она;

(R или S)-6-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она;

1-метил-6-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она;

N-[4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6-дигидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;

(+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;

и их фармацевтически приемлемой соли.

Следующие конкретные примеры соединений формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, выбраны из:

- (+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;
- (+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;
- (+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
- (рацемического)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида;
- N-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,7]нафтиридин-1-ил]-этил}-пропионамида;
- и их фармацевтически приемлемой соли.

Следующие конкретные примеры соединений формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, также выбраны из:

- (+)-(R или S)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
- (+)-(R или S)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида;
- (+)-(R или S)-N-[4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;
- (+)-N-[(R или S)-4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;
- (+)-N-[(7S,8R или 7R,8S)-7-метил-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;
- (+)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;
- (+)-N-[(7S,8S или 7R,8R)-7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамида;
- (+)-(R или S)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
- 3-хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-амида;
- N-[(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамида;
- (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;
- и их фармацевтически приемлемой соли.

Более конкретный пример соединений формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, представляет собой (+)-(S или R)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Более конкретный пример соединений формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, также представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.

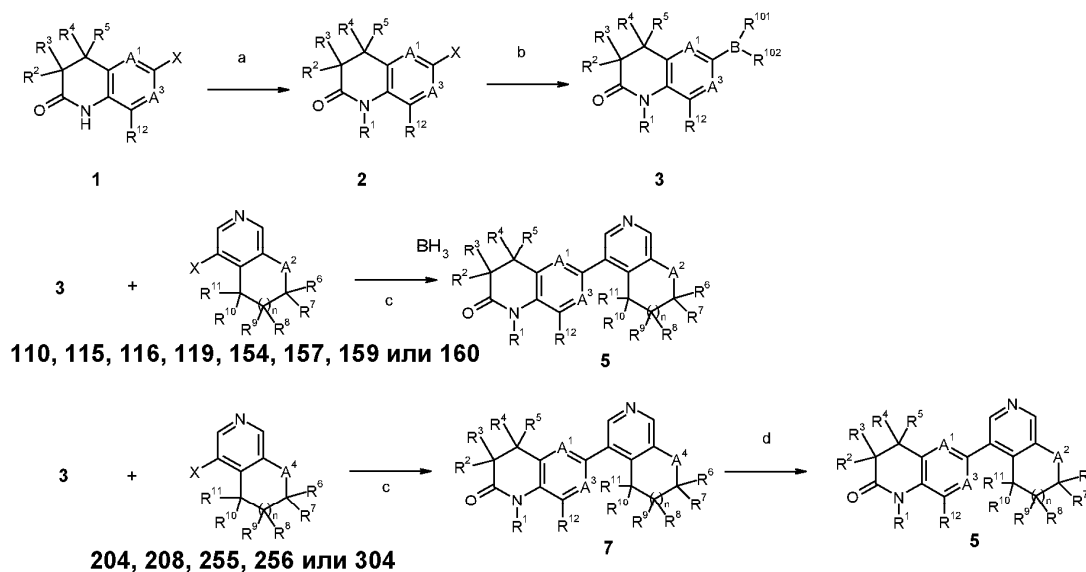
Способы получения соединений формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, показаны ниже.

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

В настоящем тексте используют следующие сокращения:

AcOH = уксусная кислота,
 Boc = трет-бутилоксикарбонил,
 BuLi = бутиллитий,
 CDI = 1,1-карбонилдиимидазол,
 CH₂Cl₂ = дихлорметан,
 DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин,
 ДХЭ = 1,2-дихлорэтан,
 DIBALH = ди-изо-бутилалюмогидрид,
 DCC = N,N'-дициклогексилкарбодиимид,
 ДХМ = дихлорметан,
 ДМА = N,N-диметилацетамид,
 ДМАП = 4-диметиламинопиридин,
 ДМФ = N,N-диметилформамид,
 EDCI = N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид,
 EtOAc = этилацетат,
 EtOH = этанол,
 Et₂O = диэтиловый эфир,
 Et₃N = триэтиламин,
 экв. = эквиваленты,
 HATU = O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат,
 ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография,
 НОВТ = 1-гидроксibenзотриазол,
 основание Хунига = iPr₂NEt = N-этилдиизопропиламин,
 IPA = 2-пропанол,
 IPC (от англ. "in process control") = контроль в технологическом процессе,
 ЛАН = алюмогидрид лития,
 LDA = диизопропиламид лития,
 LiBH₄ = боргидрид лития,
 MeOH = метанол,
 NaBH₃CN = цианоборгидрид натрия,
 NaBH₄ = боргидрид натрия,
 NaI = йодид натрия,
 Red-Al = бис-(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия,
 КТ = комнатная температура,
 TBDMSCl = трет-бутилдиметилсилилхлорид,
 ТФУ = трифторуксусная кислота,
 ТГФ = тетрагидрофуран,
 quant (от англ. "quantitative") = количественный выход.

Схема 1а



X представляет собой атом галогена или OSO_2CF_3

R^{101} и R^{102} , например,

вместе с атомом бора, к которому они присоединены, образуют

A^4 представляет собой C(O), NH или N-защитную группу, как

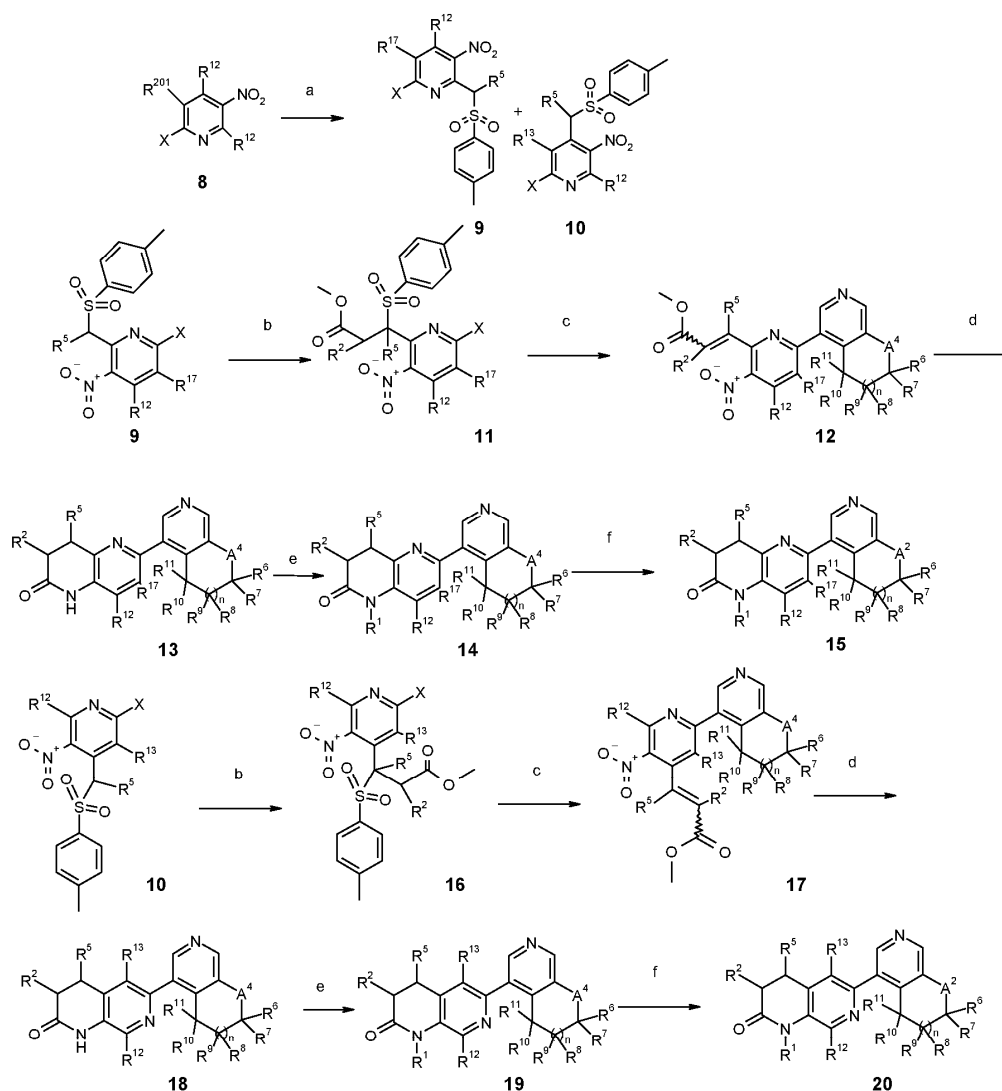
показано на Схемах 2а, 2b, 3а, 3b и 3с



Лактамные соединения 1 (схема 1а) известны или могут быть получены способом, раскрытым в данном документе или известным специалистам в данной области техники; соединения 1 можно алкилировать при атоме азота, используя основание, такое как гидрид натрия или трет-бутилат натрия или калия, с последующим добавлением алкилирующего агента, такого как алкил- или циклоалкилгалогенид, алкил- или циклоалкилтозилат или алкил- или циклоалкилмезилат, в растворителе, таком как ДМФ или ТГФ, предпочтительно в температурном диапазоне от 0 и приблизительно 80°C, с получением N-алкилированных лактамов 2 (стадия а).

В результате взаимодействия лактамов 2, например, с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-5-диоксаборолан) в растворителях, таких как диметилсульфоксид или диоксан, в присутствии ацетата натрия и катализаторов, таких как (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) дихлорид (1:1 комплекс с дихлорметаном) при температурах, составляющих вплоть до приблизительно 100°C, получают бороновые сложноэфирные соединения 3 (стадия b). Конденсация бороновых сложноэфирных соединений 3 с подходящими арилгалогенидами 110, 115, 116, 119, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 204, 208, 212, 255, 256 или 304 (возможные синтезы арилгалогенидов 110, 115, 116, 119, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 204, 208, 212, 255, 256 или 304 см. схемы 2а, 2b, 3а, 3b и 3с) может быть выполнена с использованием условий Сузуки, например, в присутствии катализаторов, таких как три-орто-толуилфосфин/ацетат палладия(II), тетракис-(трифенилфосфин)палладий, бис-(трифенилфосфин)-палладия(II) хлорид или дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II), необязательно в форме комплекса с дихлорметаном (1:1), и в присутствии основания, такого как водный или неводный фосфат калия, карбонат натрия или калия, в растворителе, таком как диметилсульфоксид, толуол, этанол, диоксан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, и в инертной атмосфере, такой как атмосфера аргона или азота, в температурном диапазоне, предпочтительно составляющем от комнатной температуры до приблизительно 130°C, с получением аддуктов 5 или 7 (стадия с). Соединения 7 можно далее преобразовать в соединения общей формулы 5 способами, раскрытыми на приведенных ниже схемах, в примерах, или способами, хорошо известными специалистам в данной области техники (стадия d). Альтернативные синтезы соединений 5 и 7 см. также на схеме 1b.

Схема 1b



X представляет собой атом галогена или OSO₂CF₃

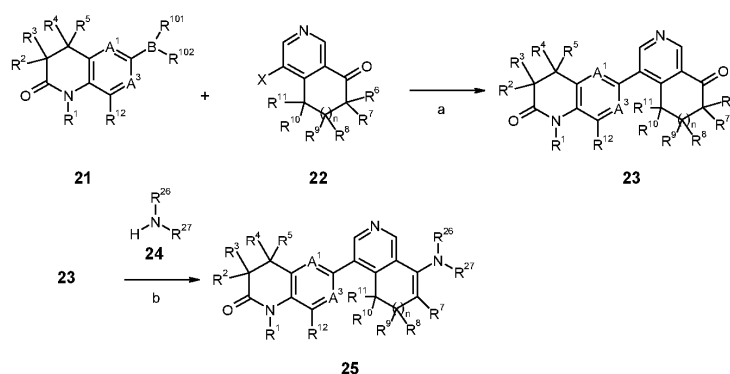
A⁴ представляет собой A², C(O), NH или N-защитную группу, как показано на Схемах 2a, 2b, 3a, 3b и 3c

R²⁰¹ представляет собой H, атом галогена, алкил, галогеноалкил, циклоалкил или галогеноциклоалкил

Галоген-нитропиридиновые соединения 8 (схема 1b), имеющие по меньшей мере один заместитель атома водорода R¹² в ортоположении по отношению к нитрогруппе, подвергают взаимодействию с 1-хлор-1-R⁵-метансульфонил-4-метилбензолом в растворителях, таких как ТГФ, и в присутствии основания, такого как трет-БуОК, в температурном диапазоне от -78°C до комнатной температуры с получением региоизомерных сульфононов 9 и 10 (стадия а). В результате обработки сульфононов 9 и 10 сложноэфирным соединением галогенуксусной кислоты в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, и в присутствии слабого основания, такого как, например, карбонат натрия или калия, предпочтительно в температурном диапазоне от комнатной температуры до приблизительно 80°C получают аддукты сложного эфира уксусной кислоты 11 и 16 (стадия b). В результате реакции Сузуки аддуктов 11 и 16 с подходящими производными гетеробифенилбороновой кислоты в условиях, таких как раскрыто для стадии c (схема 1a), получают аддукты 12 и 17, содержащие группировки акрилового эфира, путем одновременного удаления 4-метилбензол-сульфонильных групп (стадия c). В результате каталитической гидрогенизации, например, используя Pd/C и AcOH в метаноле при повышенной температуре и при давлении H₂, составляющем приблизительно 50-200 фунт на кв. дюйм (psi), получают лактамные соединения 13 и 18 (стадия d). В результате обработки лактамных соединений 13 и 18 алкилирующим агентом, таким как алкил- или циклоалкилгалогенид, алкил- или циклоалкилтозилат или алкил- или циклоалкилмезилат, в растворителе, таком как ТГФ или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как гидрид натрия или калия, предпочтительно приблизительно при 0°C получают алкилированные лактамные соединения 14 и 19 (стадия e). Алкилированные лактамные соединения 14 и 19 можно дополнительно преобразовать в

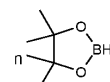
соединения общей формулы 15 или 20, способами, раскрытыми на приведенных ниже схемах, в примерах, или способами, хорошо известными специалистам в данной области техники (стадия f).

Схема 1с



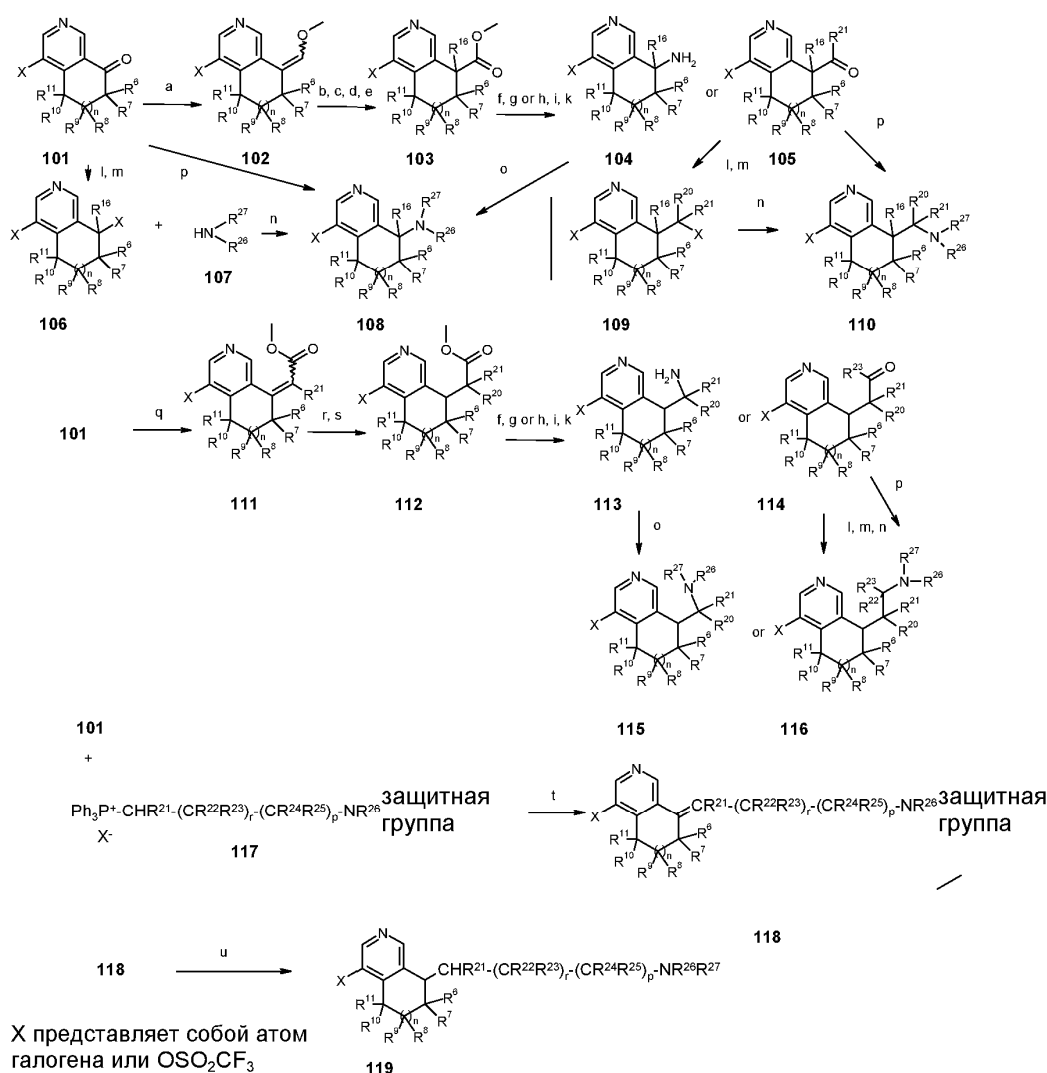
R^{101} и R^{102} , например,

вместе с атомом бора, к которому они присоединены, образуют



В результате реакции Сузуки между бороновыми сложноэфирными соединениями 21 и соединениями 4-галоген-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-она 22 (схема 1с), как раскрыто на схеме 1а, стадия с, получают циклические кетонные соединения 23 (стадия а). В результате обработки кетонных соединений 23 аминогруппировками 24 (где R^{27} представляет собой замещенный арил, замещенный гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{31}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$) в растворителе, таком как толуол, трифтортолуол и сильная кислота, например трифторметансульфоновая кислота, при температурах, составляющих приблизительно 100°C , получают енаминсоединения 25 (стадия b).

Схема 2а



На схемах 2а, 2b, 3а-3с описаны примеры соединений, которые могут служить в качестве промежуточных соединений 110, 115, 116, 119, 152-157, 159, 160, 204, 208, 212, 255, 256 или 304 (схема 1а).

В результате обработки кетонов 101 посредством реакции Виттига, используя (метоксиметил)трифенилфосфония хлорид в качестве реагента (стадия а), последующей обработки продукта 102 реакции Виттига кислотой и окисления образовавшегося альдегида получают соответствующие кислоты (например, используя хлорат натрия, дигидрофосфат натрия в смеси трет-бутанола и воды и в присутствии 3-метил-2-бутена при температурах, составляющих приблизительно комнатную температуру), которые могут быть преобразованы в подходящие сложноэфирные соединения 103 ($R^{16} = H$) (стадии b-d). Такие сложноэфирные соединения 103 можно обработать основанием, таким как LDA или HMDS, в растворителях, таких как тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением алкилгалогенида, мезилата или тозилата, причем реакцию предпочтительно проводят при температуре, составляющей от $-78^{\circ}C$ до комнатной температуры, с получением сложноэфирных соединений 103, несущих заместитель R^{16} , отличающийся от H (стадия е). Сложноэфирные соединения 103 могут быть преобразованы в аминоксоединения 104 посредством образования соответствующих первичных амидов (например, посредством образования амида с аммиаком в подходящем растворителе, таком как метанол, или путем омыления с последующим стандартным амидным сочетанием с аммиаком) с последующей перегруппировкой Гофмана: обработкой гидроксидом натрия и бромом в растворителе, таком как этанол, предпочтительно при температуре, составляющей от приблизительно $0^{\circ}C$ до температуры образования флегмы растворителя (стадии f, g). Затем заместители R^{26} и R^{27} могут быть присоединены к аминоксоединениям 104, используя способы, хорошо известные специалистам в области техники заместителей, например, как раскрыто для преобразования соединений 151 в соединения 152-157, 159 (схема 2b) (стадии о).

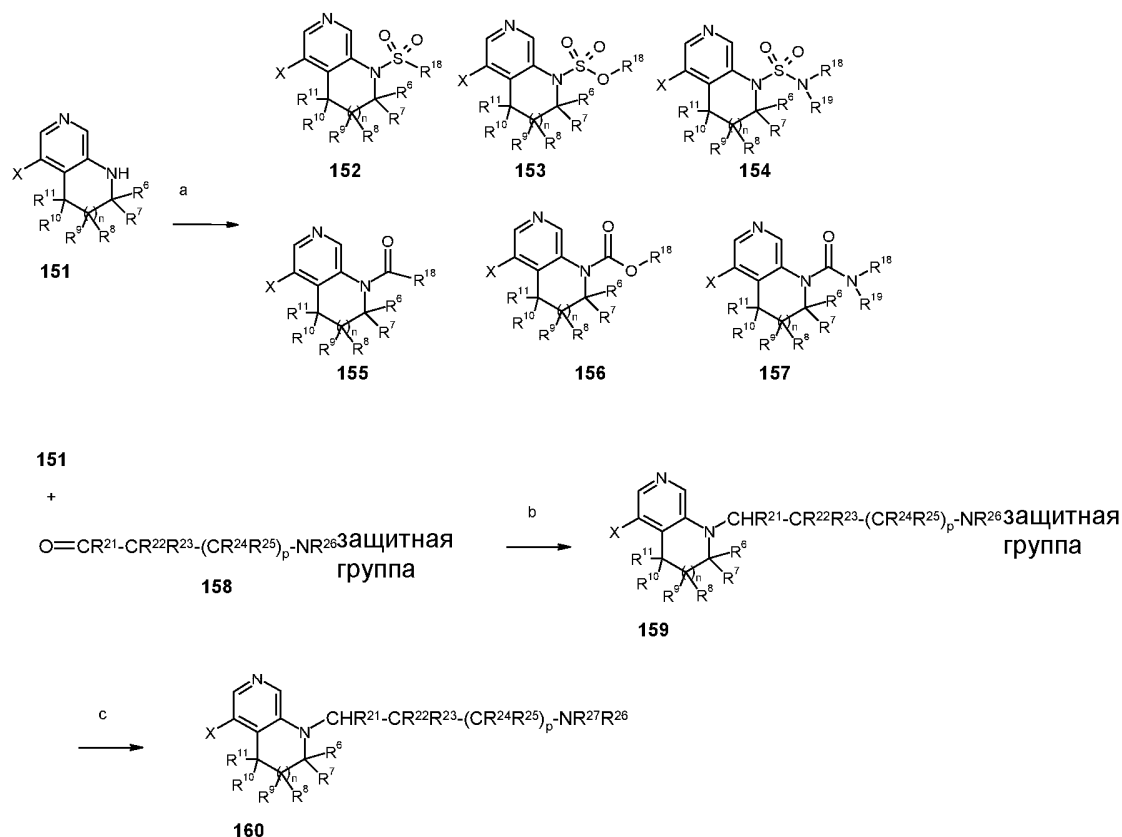
Альтернативно, сложноэфирные соединения 103 могут быть преобразованы в кетоны 105 посредством амидов Вайнреба: преобразования в метокси-N-метиламиды с последующим взаимодействием с реагентами Гриньяра $R^{21}MgX$ или литиевыми реагентами $R^{21}Li$ в растворителях, таких как ТГФ, в температурном диапазоне от $-78^{\circ}C$ до комнатной температуры с получением кетонов 105 (стадии h, i, k). Кетоны 101 и 105 можно подвергать взаимодействию с гидридным восстанавливающим агентом, таким как боргидрид натрия (например, в метаноле приблизительно при комнатной температуре), или с реагентом Гриньяра $R^{16}MgX$ или $R^{20}MgX$, или с литиевым реагентом $R^{16}Li$ или $R^{20}Li$ в растворителях, таких как ТГФ, в температурном диапазоне от $-78^{\circ}C$ до комнатной температуры с получением вторичных или третичных спиртовых соединений, которые могут быть преобразованы в соответствующие галогениды, мезилаты или тозилаты 106 или 109 способами, хорошо известными в данной области техники (стадии l, m). Галогениды, мезилаты или тозилаты 106 или 109 подвергают взаимодействию с аминоксоединениями 107 как таковыми, потенциально в присутствии основания, такого как основание Хунига, или после образования аниона с гидридом натрия в растворителях, таких как N,N'-диметилформамид, в температурном диапазоне от 0 до приблизительно $100^{\circ}C$ с получением замещенных аминоксоединений 108 или 110 (стадия n).

В результате обработки кетонов 101 реакциями Хорнера-Эммонса с использованием, например, таких реагентов, как диметил(метоксикарбонил)метилфосфонат, необязательно несущих дополнительный заместитель R^{21} при метиленовой группе, и основания, такого как гидрид натрия, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре, составляющей от приблизительно $0^{\circ}C$ до температуры образования флегмы растворителя, получают ненасыщенные сложные эфиры 111 (стадия q). Восстановление двойной связи в ненасыщенных сложных эфирах 111 может быть выполнено, например, путем использования смеси хлорида никеля и боргидрида натрия в качестве восстанавливающих агентов в растворителях, таких как метанол, предпочтительно при температуре, составляющей от приблизительно $0^{\circ}C$ до комнатной температуры, с получением сложноэфирных соединений 112 ($R^{20} = H$) (стадия r). В результате обработки сложноэфирных соединений 112 ($R^2 = H$) основанием, таким как LDA или HMDS, в растворителях, таких как тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением одного или последовательным добавлением двух различных алкилгалогенидов, мезилатов или тозилатов, причем взаимодействие предпочтительно проводят при температуре, составляющей от приблизительно $-78^{\circ}C$ до комнатной температуры, получают сложноэфирные соединения 112 (R^{20} представляет собой не H) (стадия s). В результате образования амида и расщепления Хофманна или образования кетона посредством амидов Вайнреба, следуя аналогичным последовательным преобразованиям, как описано выше, получают соединения 113, 114, 115 и 116.

Подходящими методами восстановительного аминирования можно необязательно преобразовать альдегиды или кетоны 101, 105 или 114 в соединения 108, 110 или 116 ($R^{16} = H$, $R^{20} = H$, $R^{22} = H$), например, путем обработки подходящими аминами, например NH_4OAc , или имеющими формулу $HNR^{26}R^{27}$, и $NaBH(OAc)_3$ одностадийным методом в растворителе, таком как метанол, предпочтительно приблизительно при комнатной температуре или между комнатной температурой и температурой образования флегмы растворителя либо двухстадийным методом сначала обработкой подходящими аминами, например аммиаком в метаноле, и изопропоксидом титана(IV) в растворителях, таких как метанол или толуол, предпочтительно при температурах, составляющих от комнатной температуры до температуры образования флегмы растворителей, с последующим взаимодействием с $NaBH_4$, предпочтительно при температуре от $0^{\circ}C$ до комнатной температуры (стадия р).

Соединения 101 можно подвергать взаимодействию с подходящими фосфониевыми солями 117 в реакции Виттига с получением олефинов 118. В результате гидрогенизации двойной связи и удаления защитной группы с последующим введением заместителей R^{27} получают соединения 119 (стадии t, и).

Схема 2b



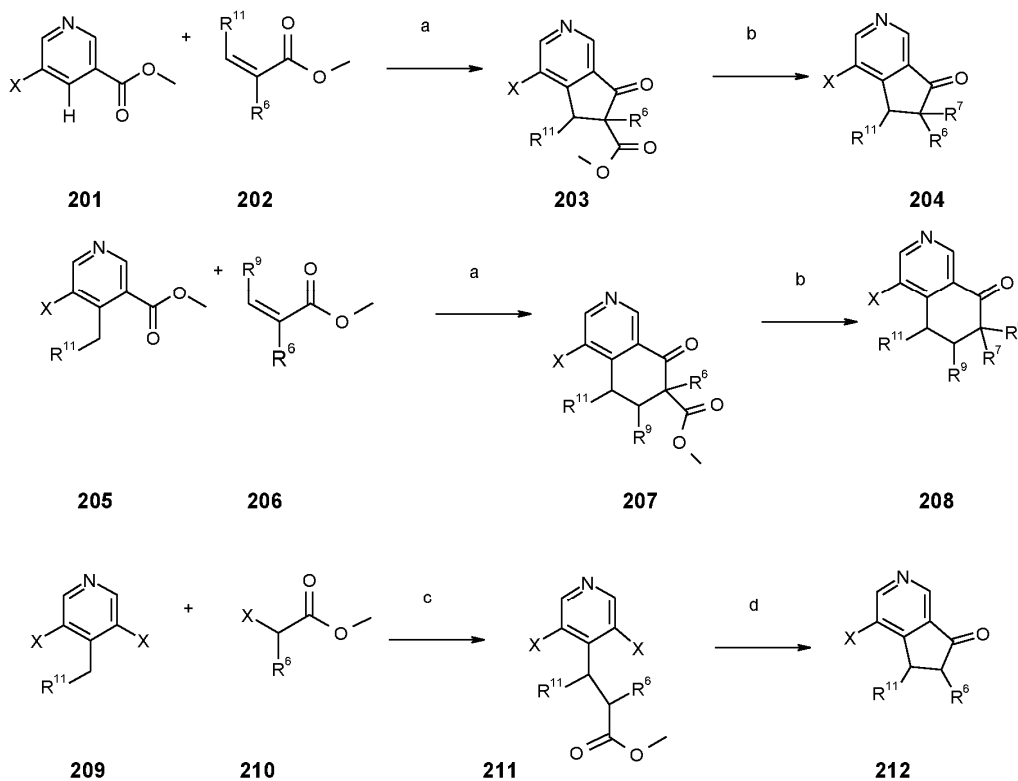
X представляет собой атом галогена или OSO_2CF_3

Соединения 151 подвергают взаимодействию с хлорангидридами карбоновой кислоты $ClC(O)R^{18}$, хлорформатами $ClC(O)OR^{18}$, изоцианатами $O=C=NR^{18}$, карбамоилхлоридами $ClC(O)NR^{18}R^{19}$, сульфонилахлоридами $-S(O)_2R^{18}$, а также с $ClS(O)_2OR^{18}$ и $ClS(O)_2NR^{18}R^{19}$ с получением соответствующих ацил- или сульфонил-соединений 152, 153, 154, 155, 156 и 157 в присутствии основания, такого как триэтиламин или основание Хунига (N-этилдизопропиламин) в растворителях, таких как ТГФ, N,N-диметилформамид, пиридин, и необязательно катализатора, такого как ДМАП (4-диметиламинопиридин), в температурном диапазоне от приблизительно $0^\circ C$ до температуры образования флегмы растворителей (стадия a). Альтернативно, амидные соединения 155 могут быть образованы с помощью реакций амидного сочетания между соединениями 151 и кислотами $HO-C(O)R^{18}$ путем использования хорошо известных методов сочетания, например, путем использования EDCI (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида), необязательно в присутствии HOBT (1-гидроксibenзотриазола) или ДМАП (4-диметиламинопиридина) и основания, такого как основание Хунига (N-этилдизопропиламин) в растворителях, таких как N,N-диметилформамид, предпочтительно при температуре, составляющей от $0^\circ C$ до комнатной температуры, или путем использования NATU (O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата), триэтиламина в N,N-диметилформамиде, предпочтительно при температуре, составляющей от $0^\circ C$ до комнатной температуры (стадия a).

Подходящими методами восстановительного аминирования преобразуют аминосоединения 151 и альдегиды или кетоны 158 в соединения 159, например, путем обработки восстанавливающим агентом, таким как комплекс пиридин- BH_3 , $NaBH(OAc)_3$ или $NaCNBH_3$, в кислых условиях (например, в уксусной кислоте, муравьиной кислоте), путем использования кислоты Льюиса (например, $Ti(iPrO)_4$, $ZnCl_2$) или в буферных условиях, например, в присутствии уксусной кислоты и третичного амина, такого как N-этилдизопропиламин или триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан (ДХМ), дихлорпентан, этанол или изопропанол (или их смеси), при температуре окружающей среды или при повышенных температурах, используя традиционное нагревание или нагревание микроволновым излучением (стадия b). В результате удаления защитной группы в соединениях 159 с последующим введени-

ем заместителей R^{27} получают соединения 160 (стадии b, c).

Схема 3а

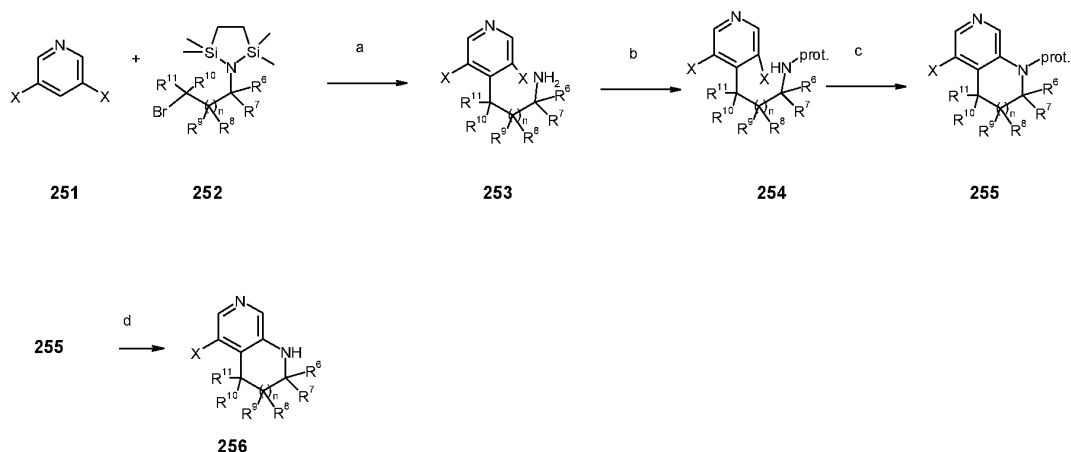


X представляет собой атом
галогена или OSO_2CF_3

Соединения 5-галоген-никотиновой кислоты **201** или **205** (схема 3а) подвергают взаимодействию со сложноэфирными соединениями акриловой кислоты **202** или **206** после депротонизации основанием, таким как LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ТГФ, предпочтительно приблизительно при -78°C с получением циклических бета-кето-сложноэфирных соединений **203** и **207** (стадия a). Сложноэфирные соединения **203** или **207**, в которых $R^6 = \text{H}$, можно обрабатывать основанием, таким как NaH, LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением алкил- или циклоалкилгалогенида, мезилата или тозилата или, например, N-галогенбензолсульфонамида, причем реакцию предпочтительно проводят при температуре, составляющей от -78°C до комнатной температуры, с получением сложноэфирных соединений **203** или **207**, несущих заместитель R^6 , отличный от H. Обработка бета-кето-сложноэфирных соединений **203** или **207** водной кислотой, предпочтительно при температуре образования флегмы, вызывает гидролиз сложного эфира и последующее декарбоксилирование с получением кетонов **204** и **208** (стадия b). Кетоны **204** и **208**, в которых $R^6 = \text{H}$ и/или $R^7 = \text{H}$, можно обработать основанием, таким как NaH, LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением одного или последовательного добавления двух различных алкил- или циклоалкилгалогенидов, мезилатов или тозилатов или, например, N-галогенбензолсульфонамидов, причем реакцию предпочтительно проводят при температуре, составляющей от -78°C до комнатной температуры, с получением кетонов **204** и **208**, несущих по меньшей мере один из заместителей R^6 или R^7 , отличных от H. Необязательно кетоны **204** и **208** могут быть преобразованы в соответствующие имины (например, с N-бутиламином путем использования катализатора, такого как толуолсульфоновая кислота или пиридиния паратолуолсульфонат, в растворителе, таком как этанол, предпочтительно при температуре образования флегмы); такие имины, в которых $R^7 = \text{H}$, можно подвергать взаимодействию, например, с N-фторбензолсульфонимидом, используя K_2CO_3 или триэтиламин в качестве основания, в растворителях, таких как ДМФ или ацетонитрил, либо их смеси, в присутствии молекулярных сит, предпочтительно при комнатной температуре с получением иминов, несущих фтор-заместители, а затем гидролизом иминов (например, соляной кислотой в ацетонитриле) с получением кетонов **204** и **208**, в которых $R^7 = \text{F}$. В результате обработки дигалогенпиридиновых соединений **209** основанием, таким как LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением производного галоген-уксусной кислоты **210**, причем реакцию предпочтительно проводят при температуре, составляющей от -78°C до комнатной температуры, получают пиридинсвязанные сложноэфирные соединения **211** (стадия c). Циклизация соединений **211** до соединений **212** может быть выполнена путем взаимодействия, например, с

н-бутиллитием в растворителях, таких как тетрагидрофуран или 1,2-диметоксигетан, причем реакцию предпочтительно проводят при температуре, составляющей от -78°C до комнатной температуры (стадия d).

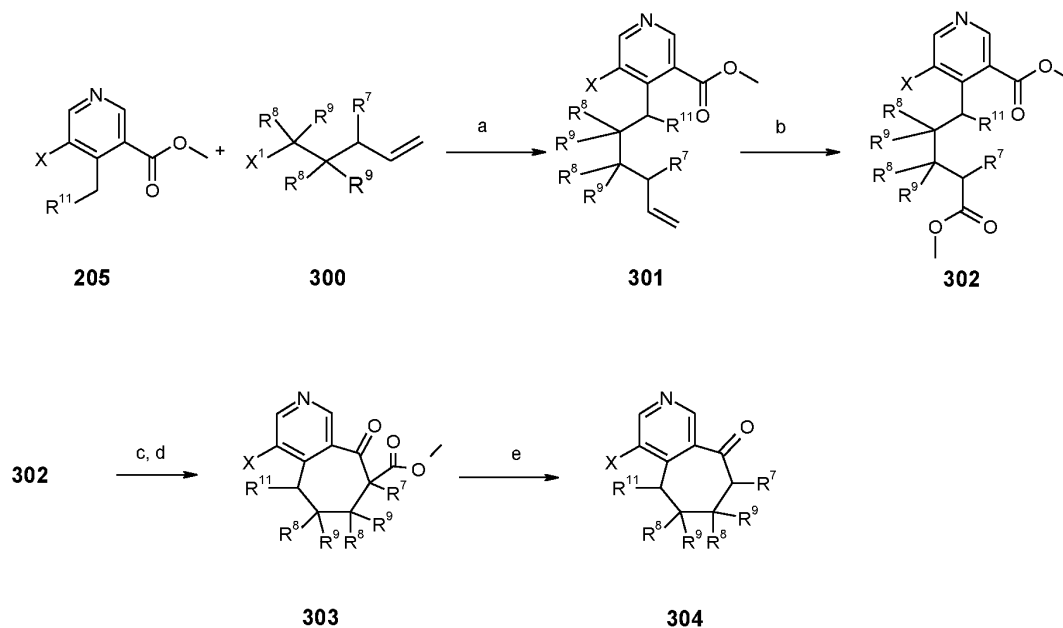
Схема 3b



prot. = защитная группа

Дигалогенпиридиновые соединения 251 (схема 3b) подвергают взаимодействию с бром-тетраметил-азадисилолидиновыми реагентами 252 после депротонизации диизопропиламином лития в растворителях, таких как тетрагидрофуран, при температуре, составляющей от -78 до 0°C , с получением аминоалкилзамещенных пиридинов 253 (стадия a). После присоединения защитной группы на соединения 253 (например, путем введения BOC- или SES-защитной группы взаимодействием с BOC_2O или 2-триметилсиланил-этансульфонилхлоридом, триэтиламин, ДМФ приблизительно при 0°C), обработки аминозащищенных пиридиновых соединений 254 основанием, таким как карбонат калия, в растворителе, таком как толуол, и в присутствии катализатора, такого как тетраакис-(трифенилфосфин)палладий, при температурах, составляющих приблизительно 100°C , получают бициклические соединения 255, все еще несущие защитную группу (стадия b, c). Затем в результате стандартного удаления BOC или использования гидрата тетрабутиламмония фторида, ацетонитрила, предпочтительно при температуре, составляющей от комнатной температуры до температуры образования флегмы ацетонитрила, получают бициклические соединения 256 (стадия d).

Схема 3c

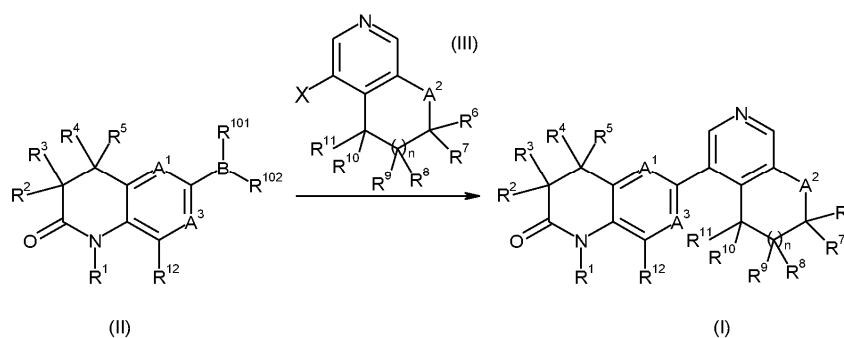


X представляет собой атом галогена или OSO_2CF_3

X^1 представляет собой атом галогена, мезилат или тозилат

Соединения 5-галоген-никотиновой кислоты 205 (схема 3с) подвергают взаимодействию с алкеновыми соединениями 300 после депротонизации основанием, таким как LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ТГФ, предпочтительно приблизительно при -78°C получают алкены 301 (стадия а). Диэфирные соединения 302 можно синтезировать способами, известными специалистам в данной области техники, такими как, например, озонолиз алкенов 301 в присутствии метанольного NaOH, с получением соединений 302 (стадия б), которые можно подвергать циклизации, используя условия конденсации Дикмана, с получением бета-кето-сложноэфирных соединений 303 (стадия с). Обработка бета-кето-сложноэфирных соединений 303 водной кислотой, предпочтительно при температуре образования флегмы, вызывает гидролиз сложного эфира и последующее декарбоксилирование с получением кетонов 304 (стадия е). Сложноэфирные соединения 303 можно обработать основанием, таким как NaH, LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением алкил- или циклоалкилгалогенида, мезилата или тозилата или, например, N-галогенбензолсульфонамида, причем реакцию предпочтительно проводят при температуре, составляющей от -78°C до комнатной температуры, с получением сложноэфирных соединений 303, несущих заместитель R^7 , отличающийся от H (стадия д). В результате гидролиза и декарбоксилирования, как раскрыто выше, получают кетоны 304 (стадия е).

Также раскрыт способ получения соединения формулы (I), как определено выше, включающий взаимодействие соединения формулы (II), в присутствии соединения формулы (III)



где $\text{A}^1, \text{A}^2, \text{A}^3, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ и n являются такими, как определено выше, и где X представляет собой атом галогена или трифлат, R^{101} и R^{102} представляют собой алкил, циклоалкил или вместе с атомом бора, к которому они присоединены, вместе образуют бороарил.

В частности, в присутствии катализаторов, таких как три-орто-толуилфосфин/ацетат палладия(II), тетракис-(трифенилфосфин)палладий, бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид или дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II), необязательно в форме комплекса с дихлорметаном (1:1), и в присутствии основания, такого как водный или неводный фосфат калия, карбонат натрия или калия, в растворителе, таком как диметилсульфоксид, толуол, этанол, диоксан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, и в инертной атмосфере, такой как атмосфера аргона или азота, в температурном диапазоне, в частности от комнатной температуры до приблизительно 130°C .

Объектом настоящего изобретения также является применение соединения по изобретению в качестве ингибитора альдостеронсинтазы CYP11B2 или CYP11B1.

Объектом настоящего изобретения также является вышеуказанное применение соединения, представляющего собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, и терапевтически инертный носитель.

Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, и терапевтически инертный носитель, где соединение представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, для лечения или профилактики диабетической нефропатии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, для лечения или профилактики фиброза почки или сердца.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, где соединение представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.

крыто в настоящем документе, где соединение представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Объектом изобретения также является способ лечения или профилактики диабетической нефропатии, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, где соединение представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Объектом изобретения также является способ лечения или профилактики фиброза почек или сердца, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, где соединение представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Воплощение настоящего изобретения представляет собой способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой способ лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой способ лечения или профилактики гипертензии, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой способ лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I), как раскрыто в настоящем документе.

Также описано соединение формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, полученное согласно любому из раскрытых способов.

Методы анализа.

В данном документе авторы изобретения идентифицировали применение линии клеток G-402 в качестве клетки-хозяина для эктопической экспрессии (транзитной или стабильной) ферментов семейства CYP11. В частности, авторы изобретения разработали стабильные клетки G-402, эктопически экспрессирующие ферментативную активность CYP11B1 человека, CYP11B2 человека, CYP11A1 человека, CYP11B1 яванского макака или CYP11B2 яванского макака. Важно, что идентифицированная линия клеток G-402 экспрессирует кофакторы (аденодоксин и аденодоксин-редуктазу), важные для активности семейства CYP11, и в данных клетках не было обнаружено релевантной ферментативной активности CYP11 (по сравнению с клетками H295R). Таким образом, линия клеток G-402 уникально подходит в качестве клетки-хозяина для эктопической экспрессии ферментов семейства CYP11.

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

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

Клетки G-402, экспрессирующие конструкции CYP11, получали, как описано выше, и поддерживали в модифицированной среде McCoy's 5a, № по каталогу ATCC 30-2007, содержащей 10% фетальную сыворотку теленка (ФСТ) и 400 мкг/мл G418 (генетицина) при 37°C в атмосфере 5% CO₂/95% воздуха. Клеточные анализы ферментов проводили в среде DMEM/F12, содержащей 2,5% ФСТ, обработанной углем, и соответствующую концентрацию субстрата (0,3-10 мкМ 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола или кортикостерона). Для анализа ферментативной активности клетки высевали на 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 16 ч. Затем аликвоту супернатанта переносили и анализировали на концентрацию ожидаемого продукта (альдостерона для CYP11B2; кортизола для CYP11B1). Концентрации этих стероидов могут быть определены с использованием анализов HTRF от CisBio, анализирующих либо альдостерон, либо кортизол.

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

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

где А представляет собой максимальное значение у;

В представляет собой коэффициент EC₅₀, определенный с использованием программы XLFit;

С представляет собой минимальное значение у и

D представляет собой значение наклона.

Максимальное значение А соответствует количеству стероида, продуцируемому в отсутствие ингибитора, значение С соответствует количеству стероида, обнаруживаемому при полном ингибировании фермента.

Значения EC₅₀ для соединений, заявленных в данном документе, тестировали с помощью раскрытой системы анализа на основе G402. Ферментативную активность Сур11В2 тестировали в присутствии 1 мкМ дезоксикортикостерона и варьирующих количеств ингибиторов; ферментативную активность Сур11В1 тестировали в присутствии 1 мкМ дезоксикортизола и варьирующих количеств ингибиторов.

Пример	EC ₅₀ Сур11В2 человека мкМ	EC ₅₀ Сур11В1 человека мкМ	Пример	EC ₅₀ Сур11В2 человека мкМ	EC ₅₀ Сур11В1 человека мкМ
1	0,030	2,37	25	0,0334	2,9822
2	1,020	12,12	26	4,5516	
3	0,014	0,98	27	0,0112	1,8854
3-1	0,014	0,98	28	0,0749	6,8159
4	0,097	4,92	29	1,7916	42,551
5	1,287	11,85	30	0,03	3,683
6	0,048	1,75	31	1,0353	14,4935
7	0,012	1,11	32	0,0782	4,2438
9	0,013	0,57	33	0,0798	11,5797
10	0,059	4,17	34	0,3859	34,7195
11	0,023	0,42	35	1,7737	
12	0,004	1,88	36	0,2388	20,7493
13	0,014	1,81	37	0,1993	13,4626
14	0,011	0,21	38	0,422	15,9147
15	0,0773	0,5738	39	0,1303	
16	0,0308	1,0524	40	0,1255	
17	0,0316	0,8851	41	0,0166	3,5316
18	0,0279	1,4893	42	0,0145	0,5236
19	0,493	13,2014	43	0,4522	32,0002
20	0,8234	25,4873	44	0,5288	2,0486
21	0,028	0,5979	45	0,0549	2,6176
22	0,0102	1,2012	46	0,4666	19,3261
23	1,3779		47	1,824	
24	0,0038	0,4663	48	0,0261	2,8786

49	0,0442	3,9499
50	4,3249	
51	1,4652	32,2976
52	0,0258	1,5939
53	0,122	3,568
54	0,0388	2,3897
55	0,1575	2,7561
56	2,7774	14,9483
57	0,8836	20,3224
58	0,0446	7,6039
59	3,2948	
60	0,0088	1,1736
61	0,0056	0,4499
62	0,0053	0,5585
63	0,0048	1,1942
64	0,0462	2,3598
65	0,017	1,9268
66	0,0355	0,3188
67	0,0047	0,2061
68	0,0774	1,6223
69	0,002	0,0541
70	0,0157	7,1735

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, как раскрыто в настоящем документе, имеют значения EC_{50} (CYP11B2), составляющие от 0,000001 до 1000 мкМ, конкретные соединения имеют значения EC_{50} (CYP11B2), составляющие от 0,00005 до 500 мкМ, дополнительные конкретные соединения имеют значения EC_{50} (CYP11B2), составляющие от 0,0005 до 5 мкМ. Эти результаты получены путем использования раскрытого ферментативного анализа.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств (например, в форме фармацевтических препаратов). Эти фармацевтические препараты можно вводить внутрь, как, например, перорально (например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), назально (например, в форме назальных спреев) или ректально (например, в форме суппозитория). Тем не менее, введение можно также выполнять парентерально, как, например, внутримышечно или внутривенно (например, в форме инъекционных растворов).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно обрабатывать фармацевтически инертными, неорганическими или органическими адьювантами для получения таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул. Лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.д. можно использовать, например, в качестве таких адьювантов для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул.

Подходящими адьювантами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые вещества и жидкие полиолы и т.д.

Подходящими адьювантами для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

Подходящими адьювантами для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.д.

Подходящими адьювантами для суппозитория являются, например, натуральные или отвержденные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.д.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солубилизаторы, вещества, увеличивающие вязкость, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, корригенты, соли для варьирования осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они могут также содержать еще другие терапевтически ценные вещества.

Дозировка может варьировать в широких пределах и будет, конечно, подобрана в соответствии с индивидуальными потребностями в каждом конкретном случае. Как правило, в случае перорального введения целесообразной будет суточная дозировка, составляющая приблизительно от 0,1 до 20 мг на

1 кг массы тела, предпочтительно приблизительно от 0,5 до 4 мг на 1 кг массы тела (например, приблизительно 300 мг на человека), предпочтительно разделенная на 1-3 индивидуальные дозы, которые могут состоять, например, из одинаковых количеств. Тем не менее, понятно, что приведенный выше верхний предел может быть превышен, когда это показано.

Согласно изобретению соединения формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных альдостероном.

Соединения формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры, раскрытые в данном документе, являются ингибиторами CYP11B2. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры, раскрытые в данном документе, также проявляют различное ингибирование CYP11B1. Эти соединения можно применять для ингибирования CYP11B2 в комбинации с различным ингибированием CYP11B1. Такие соединения можно применять для лечения или профилактики состояний, при которых проявляется избыточное продуцирование/избыточные уровни кортизола или избыточные уровни как кортизола, так и альдостерона (например, синдрома Кушинга, пациентов с ожоговыми травмами, депрессии, посттравматических стрессовых расстройств, хронического стресса, кортикотрофных аденом, заболевания Кушинга).

Согласно изобретению соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики сердечно-сосудистых состояний (включая гипертензию и сердечную недостаточность), сосудистых состояний, эндотелиальной дисфункции, барорецепторной дисфункции, почечных состояний, печеночных состояний, фибротических заболеваний, воспалительных состояний, ретинопатии, нейропатии (такой как периферическая нейропатия), боли, инсулинопатии, отека, отека состояний, депрессии и т.п.

Сердечно-сосудистые состояния включают застойную сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, аритмию, фибрилляцию предсердий, повреждения сердца, сниженную фракцию изгнания, диастолическую и систолическую дисфункцию сердца, фибриноидный некроз коронарных артерий, фиброз сердца, гипертрофическую кардиомиопатию, нарушенную податливость артериальных стенок, нарушенное диастолическое наполнение, ишемию, гипертрофию левого желудочка, фиброз миокарда и сосудов, инфаркт миокарда, некротические повреждения миокарда, сердечные аритмии, предотвращение внезапной сердечной смерти, рестеноз, удар, повреждение сосудов.

Почечные состояния включают острую и хроническую почечную недостаточность, нефропатию, почечное заболевание конечной стадии, диабетическую нефропатию, сниженный клиренс креатинина, сниженную скорость клубочковой фильтрации, расширение сетчатого мезангиального матрикса со значительным содержанием или без значительного содержания паренхиматозных клеток, очаговый тромбоз клубочковых капилляров, глобальный фибриноидный рестеноз, гломерулосклероз, ишемические повреждения, злокачественный нефросклероз (такой как ишемическая ретракция, микроальбуминурия, протеинурия, сниженное кровообращение почек, почечная артериопатия, набухание и пролиферация интракапиллярных (эндотелиальных и мезангиальных) и/или экстракапиллярных клеток (серповидных клеток)).

Почечные состояния также включают гломерулонефрит (такой как диффузный пролиферативный, фокальный пролиферативный, мезангиальный пролиферативный, мембранопротрофативный, мембранозный гломерулонефрит минимальных изменений), волчаночный нефрит, неиммунные аномалии базальной мембраны (такие как синдром Альпорта), фиброз и гломерулосклероз почки (такой как узелковый, либо общий, либо фокально-сегментарный гломерулосклероз).

Печеночные состояния включают, но не ограничены ими, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, асциты печени, застойную гепатопатию и т.п.

Сосудистые состояния включают, но не ограничены ими, тромботическое сосудистое заболевание (такой как пристеночный фибриноидный некроз, экстравазация и фрагментация эритроцитов и люминальный и/или пристеночный тромбоз), пролиферативную артериопатию (такую как набухшие миоинтимальные клетки, окруженные муцинозным внеклеточным матриксом, и узловатое утолщение), атеросклероз, сниженную податливость стенок сосудов (такую как ригидность, сниженная податливость желудочков и сниженная податливость стенок сосудов), эндотелиальную дисфункцию и т.п.

Воспалительные состояния включают, но не ограничены ими, артрит (например, остеоартрит), воспалительные заболевания дыхательных путей (например, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ)) и т.п.

Боль включает, но не ограничивается ею, острую боль, хроническую боль (например, артралгию) и т.п.

Отек включает, но не ограничен им, отек периферической ткани, застойную гепатопатию, асциты печени, селезеночный застой, застой дыхательных путей или легких и т.п.

Инсулинопатии включают, но не ограничены ими, резистентность к инсулину, сахарный диабет типа I, сахарный диабет типа II, чувствительность к глюкозе, преддиабетическое состояние, преддиабет, синдром X и т.п.

Фибротические заболевания включают, но не ограничены ими, фиброз миокарда и интраклеточный фиброз, ренальный интерстициальный фиброз и фиброз печени.

Кроме того, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры, как раскрыто в настоящем документе, можно также применять для лечения или профилактики сердечно-сосудистого состояния, выбранного из группы, состоящей из гипертензии, сердечной недостаточности (в частности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда), гипертрофии левого желудочка и удара.

В другом воплощении сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

В конкретном воплощении сердечно-сосудистое состояние представляет собой устойчивую к лечению гипертензию.

В другом воплощении сердечно-сосудистое состояние представляет собой сердечную недостаточность.

В другом воплощении осуществления сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертрофию левого желудочка.

В другом воплощении сердечно-сосудистое состояние представляет собой застойную сердечную недостаточность, более конкретно у пациентов с сохраненной фракцией изгнания левого желудочка.

В другом воплощении сердечно-сосудистое состояние представляет собой удар.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики почечного состояния.

В другом воплощении почечное состояние представляет собой нефропатию.

В другом воплощении почечное состояние представляет собой аутоиммунный гломерулонефрит.

В другом воплощении хроническое заболевание почек представляет собой диабетическую нефропатию.

В другом воплощении фибротическое заболевание представляет собой фиброз почки или сердца.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики сахарного диабета типа II.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики сахарного диабета типа I.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры можно применять для лечения или профилактики диабетической ретинопатии.

Далее в настоящем документе изобретение проиллюстрировано примерами, не имеющими ограничивающего характера.

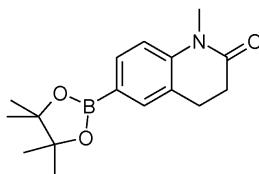
В случае получения препаративных примеров в виде смеси энантиомеров чистые энантиомеры можно разделить способами, раскрытыми в данном документе, или способами, известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хиральная хроматография или кристаллизация.

Примеры

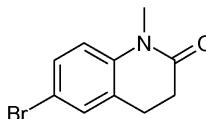
Все примеры и промежуточные соединения были получены в атмосфере аргона, если не указано иное.

Промежуточное соединение A-1.

1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



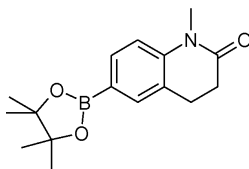
[A] 6-Бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



К раствору 6-бром-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (5 г, 22,1 ммоль) в ДМФ (100 мл), охлажденному до 0°C, добавляли порциями трет-бутилат калия (4,96 г, 44,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем добавляли метилиодид (4,08 г, 28,8 ммоль), реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество MeI (1,25 г, 8,86 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 40°C до завершения реакции. Смесь разбавляли EtOAc, наливали в 100 мл 1 М HCl и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 30% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (4,23 г, 80%), в виде беловатого твердого вещества.

Масс-спектрометрия (МС): 240,0, 242,1 (M+H⁺).

[B] 1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

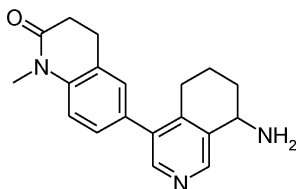


В колбу загружали 6-бром-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (3 г, 12,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис-(1,3,2-диоксаборолан) (3,81 г, 15,0 ммоль), ацетат калия (3,68 г, 37,5 ммоль) и диоксан (48 мл). Смесь продували Ar, затем добавляли комплекс дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (1:1) [аддукт $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$] (457 мг, 0,625 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через дикалит и промывали EtOAc (2×150 мл). Полученный в результате фильтрат промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 40% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (2,63 г, 73%), в виде беловатого твердого вещества.

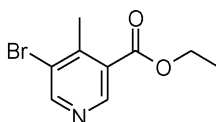
МС: 288,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-2.

(рацемический)-6-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



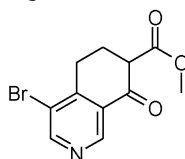
[A] Этил 5-бром-4-метилникотинат



К перемешанной светло-коричневой суспензии 5-бром-4-метилникотиновой кислоты (10,00 г, 46,3 ммоль) и этанола (2,35 г, 2,97 мл, 50,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (231 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли EDCI (10,9 г, 55,5 ммоль) и ДМАП (566 мг, 4,63 ммоль), перемешивание продолжали в течение ночи и реакционной смеси давали подогреться до КТ. Реакционную смесь наливали на водный 10% раствор KH_2PO_4 с последующей экстракцией AcOEt (3×). Органические фазы промывали один раз водным раствором 10% KH_2PO_4 , насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NaCl. Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (9,49 г, 84%), в виде коричневого твердого вещества.

МС: 244,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

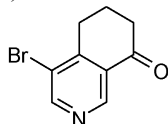
[B] Метил-4-бром-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилат



Этил-5-бром-4-метилникотинат (7,04 г, 28,8 ммоль) в ТГФ (28,8 мл) добавляли за период 20 мин к раствору LDA (31,7 ммоль) [полученному из N,N-диизопропиламина (4,52 мл, 31,7 ммоль) и н-бутиллития (19,8 мл, 31,7 ммоль, 1,6 М в гексане) в ТГФ (144 мл)] при -78°C. Полученный в результате темно-красный раствор перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли метилакрилат (6,5 мл, 72,1 ммоль) в ТГФ (28,8 мл) за 15 мин. Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч, затем добавляли водный 10% раствор AcOH (57,8 мл, 101 ммоль) (pH 4-5) и реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. После выпаривания остаток распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 и EtOAc и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (7,80 г, 95% при 70% чистоте, содержащего 30% исходного вещества), в виде коричневого твердого вещества.

МС: 280,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

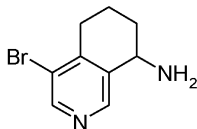
[C] 4-Бром-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-он



Исходный метил-4-бром-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилат (7,79 г, 27,4 ммоль) растворяли (небольшое количество не растворившегося вещества) в водной 6 М HCl (84,1 мл, 505 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 ч (темно-коричневый раствор, на ТСХ больше не видно исходного вещества). Кислый раствор концентрировали в вакууме, суспендировали в воде (приблизительно 25 мл), охлаждали во льду и подщелачивали 6,0 М KOH. Водный раствор промывали Et₂O (2×) и CH₂Cl₂ (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением после высушивания в высоком вакууме соединения, указанного в заголовке (4,30 г, 69%), в виде коричневого твердого вещества.

МС: 226,0 (M+H⁺, 1Br).

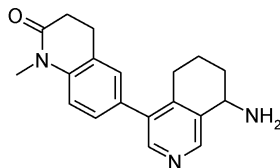
[D] (рацемический)-4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин



4-Бром-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-он (4,81 г, 21,3 ммоль), изопропоксид титана(IV) (12,5 мл, 42,6 ммоль) и аммиак, 2,0 М раствор в MeOH (53,2 мл, 106 ммоль) перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли порциями NaBH₄ (1,21 г, 31,9 ммоль) в течение 10 мин; полученную в результате смесь перемешивали при КТ дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили наливанием ее в водный гидроксид аммония (25%), осадок фильтровали и промывали EtOAc (3×, каждый раз суспендировали в AcOEt и перемешивали в течение 5 мин). Органический слой отделяли, и остаточный водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты экстрагировали 1 М HCl. Кислые водные экстракты промывали этилацетатом (1×), затем обрабатывали водным гидроксидом натрия (2 М) до получения pH 10-12 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали (Na₂SO₄), и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (4,11 г, 85%), в виде коричневого твердого вещества.

МС: 225 (M⁺-H, 1Br).

[E] (рацемический)-6-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

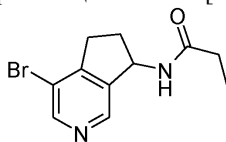


В круглодонной колбе на 100 мл растворяли (рац)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин (745 мг, 3,28 ммоль) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (промежуточное соединение A-1) (1,13 г, 3,94 ммоль) в этаноле (60 мл) с получением светло-коричневого раствора. Добавляли Na₂CO₃ (382 мг, 3,61 ммоль), растворенный в воде (10 мл), с последующим добавлением тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) (114 мг, 98,4 мкмоль) после откачивания воздуха и вытеснения 5 раз аргоном. Затем раствор нагревали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь нагревали с водным 10% раствором NaCl и экстрагировали AcOEt (3×). Органические фазы снова промывали водным 10% раствором NaCl, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,39 г коричневой пены, которую очищали флэш-хроматографией (50 г SiO₂, картридж Telos, CH₂Cl₂/MeOH (3, 5, 7,5, 10 и 15%)) и осаждали из CH₂Cl₂ с н-пентаном с получением соединения, указанного в заголовке (690 мг, 68%), в виде светло-коричневой пены.

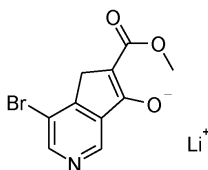
МС: 308,2 (M+H⁺).

Промежуточное соединение A-3.

(рацемический)-N-(4-Бром-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид



[A] 4-Бром-6-(метоксикарбонил)-5H-циклопента[с]пиридин-7-олят лития

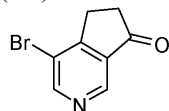


Этил-5-бромникотинат (5 г, 21,7 ммоль) в ТГФ (22 мл) добавляли за период 20 мин к раствору LDA (23,9 ммоль) [полученного из N,N-диизопропиламина (3,41 мл, 23,9 ммоль) и н-бутиллития (14,9 мл,

23,9 ммоль, 1,6 М в гексане) в ТГФ (95 мл)] при -78°C. Полученный в результате темно-красный раствор перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли метилакрилат (4,9 мл, 54,3 ммоль) в ТГФ (22 мл) за 15 мин. Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч, затем добавляли водный 10% раствор АсОН (43,5 мл, 76,1 ммоль) (до получения pH 4-5) и реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. В результате выпаривания при пониженном давлении получили соединение, указанное в заголовке (при 50% чистоте, определенной с помощью ^1H -ЯМР) в виде темно-зеленого аморфного твердого вещества.

МС: 270,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

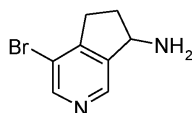
[В] 4-Бром-5Н-циклопента[с]пиридин-7(6Н)-он



Исходный 4-бром-6-(метоксикарбонил)-5Н-циклопента[с]пиридин-7-олят натрия (20,0 ммоль) растворяли в водной 6 М НСl, (54 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Кислый раствор охлаждали во льду, наливали в Et₂O, подщелачивали водным 6 М КОН (с получением pH приблизительно 9) и экстрагировали Et₂O (2×). Фазы Et₂O объединяли, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (20 г SiO₂, i-PrOH (1%)/CH₂Cl₂) с получением после растирания с небольшим количеством Et₂O соединения, указанного в заголовке (0,69 г, 16% за 2 стадии) в виде розового твердого вещества.

МС: 212,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

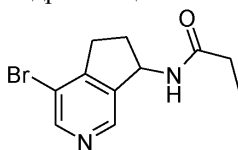
[С] (рацемический)-4-Бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-амин



4-Бром-5Н-циклопента[с]пиридин-7(6Н)-он (1,01 г, 4,76 ммоль), изопропоксид титана(IV) (2,79 мл, 9,53 ммоль) и аммиак, 2 М в MeOH (11,9 мл, 23,8 ммоль) перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли NaBH₄ (270 мг, 7,14 ммоль) тремя порциями за 20 мин; полученную в результате смесь перемешивали при КТ дополнительно в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили наливанием ее в гидроксид аммония (25%) (24,8 мл, pH 9-10), осадок фильтровали и промывали AcOEt (3×, каждый раз суспендировали в AcOEt и перемешивали в течение 5 мин). Органический слой отделяли, и остаточный водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты экстрагировали водной 1 М НСl. Кислые водные экстракты промывали EtOAc (1×), затем обрабатывали водным гидроксидом натрия (2 М) до получения pH 10-12 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (530 мг, выход 52% при 70% чистоте, определенной с помощью ^1H -ЯМР), в виде темно-зеленого аморфного твердого вещества.

МС: 213,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

[D] (рацемический)-N-(4-Бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид

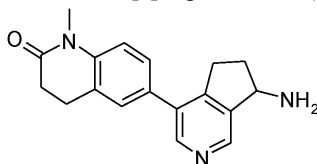


К перемешанному черному раствору (рац)-4-бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-амин (213 мг, 1 ммоль) и пропионовой кислоты (82,1 мкл, 1,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (5,0 мл) при 0°C добавляли EDCI (230 мг, 1,2 ммоль), перемешивание продолжали в течение ночи и реакционной смеси давали подогреться до КТ. Реакционную смесь наливали на водный 10% раствор КН₂РO₄ с последующей экстракцией AcOEt (3×). Органические фазы промывали один раз водным 10% раствором КН₂РO₄, насыщенным NaHCO₃ и насыщенным водным раствором NaCl, объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, выпаривали и очищали флэш-хроматографией (75 г SiO₂, картридж Telos, ДХМ/MeOH (2%)) с получением соединения, указанного в заголовке (105 мг, 39%), в виде темно-серого твердого вещества.

МС: 269,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

Промежуточное соединение А-4.

(рац)-6-(7-Амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он

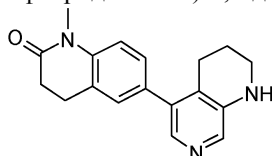


В круглодонной колбе на 50 мл растворяли (рацемический)-4-бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-амин (промежуточное соединение А-3 [С]) (107 мг, 500 мкмоль) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он (промежуточное соединение А-1) (172 мг, 600 мкмоль) в EtOH (9 мл) с получением коричневого раствора. Добавляли Na_2CO_3 (58,3 мг, 550 мкмоль), растворенный в воде (1,5 мл), с последующим добавлением тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (17,3 мг, 15,0 мкмоль) после откачивания воздуха и вытеснения 5 раз аргонem. Затем суспензию нагревали при 85°C в течение ночи. Добавляли водный 10% раствор NaCl при КТ, и смесь экстрагировали AcOEt (3×). Органические фракции снова промывали водным 10% раствором NaCl, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, выпаривали и очищали флэш-хроматографией (50 г SiO_2 , картридж Telos, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2%)) с получением соединения, указанного в заголовке (21 мг, 14%) в виде темно-зеленого порошка.

МС: 294,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-5.

1-Метил-6-(1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он

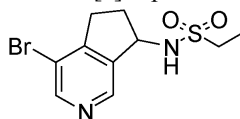


Во флакон для микроволновой печи загружали 5-бром-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридина гидрохлорид (0,1 г, 0,401 ммоль), 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточное соединение А-1, 0,127 г, 0,441 ммоль) и ДМФ (2,5 мл). Реакционную смесь продували аргонem. Затем добавляли бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,028 г, 0,040 ммоль) с последующим добавлением 1н. водного раствора Na_2CO_3 (1,6 мл, 1,6 ммоль), и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc , фильтровали через дикалит и промывали EtOAc (2×20 мл). Полученный в результате фильтрат промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH -ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (0,085 г, 72%), в виде белого твердого вещества.

МС: 294,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-6.

(рац)-N-(4-Бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамид

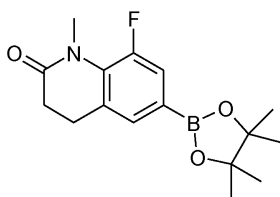


По аналогии с методом, описанным для получения примера 4, из (рац)-4-бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-амин (промежуточного соединения А-3 [С]) и этансульфонилхлорида получили соединение, указанное в заголовке, в виде серого твердого вещества при выходе 94%.

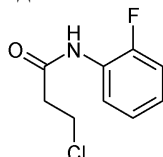
МС: 304,99 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

Промежуточное соединение А-7.

8-Фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



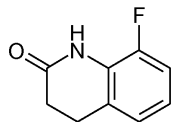
[А] 3-Хлор-N-(2-фтор-фенил)пропионамид



К раствору 2-фторанилина (6,67 г, 60 ммоль) и пиридина (5,21 г, 66 ммоль) в 1,2-дихлорэтane (50 мл) добавляли по каплям 3-хлорпропионилхлорид (8,38 г, 66 ммоль) при 15°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь промывали водой, а затем 2н. водной соляной кислотой. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (10,9 г, выход 90%) в виде масла.

МС: 202,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

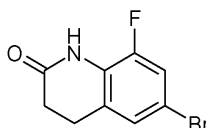
[B] 8-Фтор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



В высушенную в пламени колбу на 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 3-хлор-N-(2-фтор-фенил)пропионамид (5,33 г, 26,5 ммоль) и хлорид алюминия (5,30 г, 39,7 ммоль). В подогретой масляной бане колбу нагревали при 160°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь медленно обрабатывали ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой последовательно промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением соединения, указанного в заголовке (3,1 г, выход 70%) в виде твердого вещества.

МС: 166,0 (M+H)⁺.

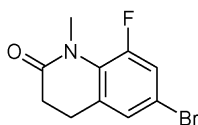
[C] 6-Бром-8-фтор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



N-Бромсукцинимид (NBS) (0,62 г, 3,5 ммоль), растворенный в ДМФ (5 мл), добавляли по каплям к раствору 8-фтор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (0,52 г, 3,2 ммоль) в ДМФ (5 мл) при 0°C. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, после чего ее обрабатывали водой. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали эфиром и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (0,65 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества.

МС: 244,1 (M+H)⁺.

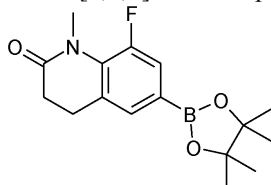
[D] 6-Бром-8-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



Раствор 6-бром-8-фтор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (0,21 г, 0,86 ммоль) в ДМФ (2 мл) обрабатывали трет-бутилатом калия (0,19 г, 1,72 ммоль) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли метилиодид (0,18 г, 1,29 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакцию смесь обрабатывали водой, экстрагировали EtOAc, последовательно промывали водой и рассолом и высушивали над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителей при пониженном давлении сырой продукт (0,18 г, выход 80%) был получен в виде белого твердого вещества.

МС: 258,0 (M+H)⁺.

[E] 8-Фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

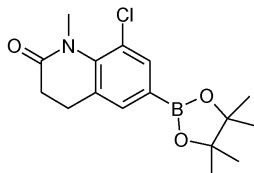


Смесь 6-бром-8-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (0,18 г, 0,36 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,25 г, 1,05 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладия(II) (28,6 мг, 0,035 ммоль) и ацетата калия (0,21 г, 2,1 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 3 ч. После разбавления EtOAc органический слой промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением продукта, указанного в заголовке (0,15 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

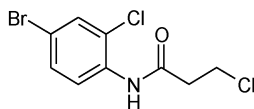
МС: 306,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А-8.

8-Хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он

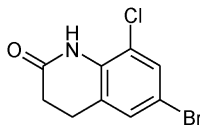


[A] N-(4-Бром-2-хлорфенил)-3-хлорпропионамид



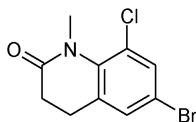
К раствору 4-бром-2-хлорфениламина (32 г, 0,15 моль) и пиридина (13,45 г, 0,17 моль) в ДХМ (200 мл) добавляли по каплям 3-хлорпропионилхлорид (21,65 г, 0,17 моль) при 15°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь промывали водой, а затем 2н. водной соляной кислотой. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (10,9 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

[B] 6-Бром-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



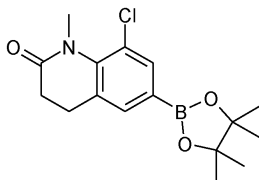
В высушенную в пламени колбу на 500 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали N-(4-бром-2-хлорфенил)-3-хлорпропионамид (29,7 г, 0,1 моль) и хлорид алюминия (53,3 г, 0,4 моль). В подогретой масляной бане колбу нагревали при 140°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь медленно обрабатывали ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой последовательно промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением соединения, указанного в заголовке (7,0 г, выход 27%) в виде белого твердого вещества.

[C] 6-Бром-8-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



Раствор 6-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (7,0 г, 26,9 ммоль) в ДМФ (100 мл) обрабатывали порциями трет-бутилатом калия (6,0 г, 53,8 ммоль) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли метилйодид (5,0 г, 35,0 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч реакционную смесь обрабатывали водой, экстрагировали EtOAc, последовательно промывали водой и рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После удаления растворителей при пониженном давлении сырой продукт (3,3 г, выход 45%) был получен в виде белого твердого вещества.

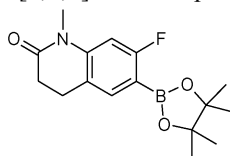
[D] 8-Хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



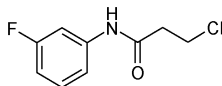
Смесь 6-бром-8-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (0,23 г, 0,84 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,255 г, 1,01 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладия(II) (30,7 мг, 0,04 ммоль) и ацетата калия (0,247 г, 2,52 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение ночи. После разбавления EtOAc органический слой промывали водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением продукта, указанного в заголовке (0,17 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение А-9.

7-Фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



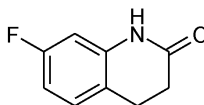
[A] 3-Хлор-N-(3-фторфенил)пропионамид



К раствору 3-фторанилина (10 мл, 104,02 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли пиридин (21 мл, 260,2 ммоль) и 3-хлорпропионилхлорид (12 мл, 124,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение

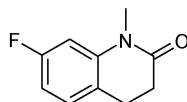
ние 3 ч при комнатной температуре до исчезновения исходного вещества, что было показано с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС). Затем реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc . Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[B] 7-Фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



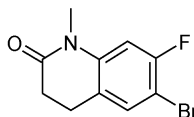
В высушенную в пламени колбу на 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 3-хлор-N-(3-фторфенил)пропионамид (10 г, 49,6 ммоль) и AlCl_3 (23,1 г, 173,6 ммоль). На подогретой масляной бане колбу нагревали при 120 - приблизительно 125°C в течение 2 ч до тех пор, пока анализ ЖХ-МС не показал завершение реакции. После охлаждения до комнатной температуры смесь медленно обрабатывали ледяной водой. После экстракции EtOAc объединенные органические слои последовательно промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества (7,63 г) в виде сырой смеси двух региоизомерных продуктов (7-фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она и 5-фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она) в соотношении 5,3:1. Затем эту смесь кипятили с обратным холодильником в EtOAc (70 мл) в течение 30 мин, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали приблизительно до 35 мл. Осажденное твердое вещество (5,83 г) собирали вакуумным фильтрованием с получением желаемого 7-фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она, обогащенного до 95,8%. После повторения описанной выше процедуры перекристаллизации еще три раза было получено 4,12 г соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества при чистоте более 99,5%.

[C] 7-Фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



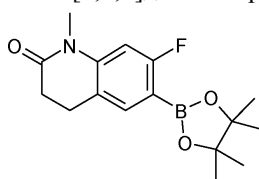
К охлажденному во льду раствору 7-фтор-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (16,5 г, 0,1 моль) в ДМФ (200 мл) добавляли двумя порциями трет-бутилат калия (22,4 г, 0,2 моль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли MeI (25,4 г, 0,18 моль). После добавления реакционной смеси давали медленно подогреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (500 мл), затем наливали в 200 мл 1н. водной HCl . После экстракции EtOAc (200 мл, 3×) объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого соединения, указанного в заголовке, в виде масла (16,0 г, выход 89%). Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[D] 6-Бром-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



К охлажденному во льду раствору 7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (16,0 г, 89,4 ммоль) в ДМФ (200 мл) добавляли NBS (16,0 г, 89,4 ммоль). После добавления реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После того как анализ ЖХ-МС показал завершение реакции, смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и наливали в воду (500 мл). Затем водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл, 3×) и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого соединения, указанного в заголовке, в виде масла (18,0 г, выход 78%). Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[E] 7-Фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он

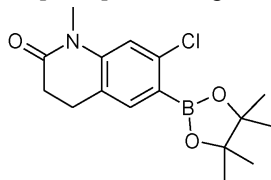


К смеси 6-бром-7-фтор-1-метил-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (18,0 г, 69,8 ммоль) в сухом диоксане (400 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис-(1,3,2-диоксаборолан) (20,0 г, 83,8 ммоль), ацетат калия (20,5 г, 209,4 ммоль) и комплекс дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (1:1) [аддукт $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$] (2,55 г, 3,49 ммоль). Под защитой аргона реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. После разбавления EtOAc смесь фильтровали через слой

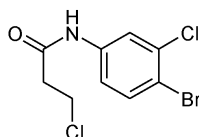
целлита и фильтрационный кек несколько раз промывали дополнительно EtOAc. Затем объединенный фильтрат промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате разделения хроматографией на колонке силикагеля (от 0 до 30% EtOAc в гексане) получили сырое соединение, указанное в заголовке, в виде белого липкого вещества. В результате растирания несколько раз с гексаном получили сырой продукт в виде белого твердого вещества (10,0 г, выход 47%).

Промежуточное соединение A-10.

7-Хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



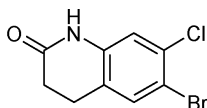
[A] N-(4-Бром-3-хлорфенил)-3-хлорпропионамид



К раствору 4-бром-3-хлоранилина (6,0 г, 29,1 ммоль) и пиридина (3,45 г, 43,6 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (50 мл) добавляли по каплям 3-хлорпропионилхлорид (5,53 г, 43,6 ммоль) при 15°C. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре смесь промывали водой, а затем 2н. водной соляной кислотой. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и после фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт N-(4-бром-3-хлорфенил)-3-хлорпропионамид (8,20 г, выход 95%) был получен в виде масла.

МС: 298,0 (M+H)⁺.

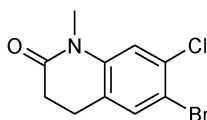
[B] 6-Бром-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



В высушенную в пламени колбу на 50 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали N-(4-бром-3-хлорфенил)-3-хлорпропионамид (1,0 г, 3,36 ммоль) и хлорид алюминия (0,67 г, 5,04 ммоль). В подогретой масляной бане колбу нагревали при 135 - приблизительно 140°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь медленно обрабатывали ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой последовательно промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя остаток очищали перекристаллизацией в EtOAc (2 мл) и получили соединение, указанное в заголовке (0,44 г, выход 50%) в виде твердого вещества.

МС: 260,0 (M+H)⁺.

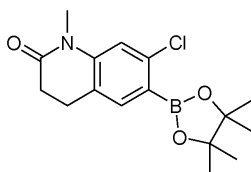
[C] 6-Бром-7-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



трет-Бутилат калия (0,45 г, 4,0 ммоль) добавляли при 0°C к раствору 6-бром-7-хлор-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (0,52 г, 2,0 ммоль) в ДМФ (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли метилйодид (0,18 г, 1,29 ммоль). Затем полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч, после чего добавляли воду. После экстракции реакционной смеси EtOAc органический слой последовательно промывали водой и рассолом. Затем органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого продукта (0,49 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

МС: 274,0 (M+H)⁺.

[D] 7-Хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он



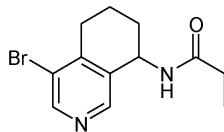
Смесь 6-бром-7-хлор-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (0,1 г, 0,36 ммоль), бис-(пинаколато)-дибора (0,13 г, 0,55 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) (14,7 мг, 0,018 ммоль) и ацетата калия (0,11 г, 1,08 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали в микроволновой печи при

100°C в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением продукта, указанного в заголовке (82 мг, выход 70%), в виде белого твердого вещества.

МС: 322,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение В-1.

(рацемический)-N-(4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид

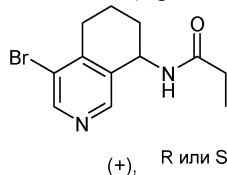


К раствору (рац)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-иламина (промежуточного соединения А-2 [D]) (3,7 г, 16,3 ммоль) и Et_3N (3,3 г, 32,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли пропионилхлорид (2,25 г, 24,4 ммоль) при 0°C. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч, после чего ее подогревали до комнатной температуры и наливали в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Затем объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и получали соединение, указанное в заголовке (4,29 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

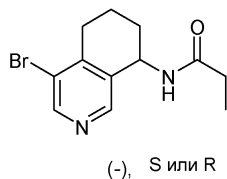
МС: 283,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение В-2а и В-2б.

(+)-N-((R или S)-4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид и (-)-N-((S или R)-4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид



Промежуточное
соединение В-2а



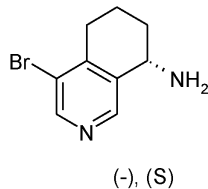
Промежуточное
соединение В-2б

Рацемическую смесь (рац)-N-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-1) подвергали разделению сверхкритической жидкостной хроматографией (СКЖХ) (колонка: IC 250×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А) сверхкритический CO_2 , В) IPA (0,05% NH_3 водный), А:В = 60:40, при 140 мл/мин) и получили два энантиомерных соединения, указанных в заголовке, (+)-N-((R или S)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид, промежуточное соединение В-2а, $[\alpha]_D^{20} = +93,33^\circ$ (0,33% в MeOH) (1,02 г) и (-)-N-((S или R)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид, промежуточное соединение В-2б, $[\alpha]_D^{20} = -87,27^\circ$ (0,33% в MeOH) (1,07 г) соответственно.

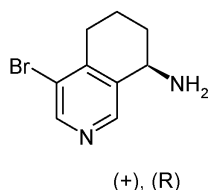
МС: 283,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение В-3а и В-3б.

(-)-(S)-4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин и (+)-(R)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин



Промежуточное
соединение В-3а



Промежуточное
соединение В-3б

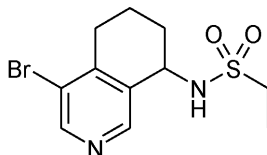
Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (рац)-4-бром-5,6,7,8-

тетрагидроизохинолин-8-амин (промежуточного соединения А-2 [D]) на колонке Chiralpak AD (40% 2-пропанол в н-гептане) с получением после осаждения из CH_2Cl_2 с н-пентаном 37% (-)-(S)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин (промежуточного соединения В-3а) в виде светло-коричневых кристаллов; МС: 227,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br), $[\alpha]_D^{20} = -8,72$ ($c=0,41$ в MeOH) и 36% (+)-(R)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин (промежуточного соединения В-3b) в виде светло-коричневых кристаллов; МС: 227,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br), $[\alpha]_D^{20} = +7,998$ ($c=1,0$ в MeOH).

В результате кристаллизации (-)-(S)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин (промежуточного соединения В-3а) из н-пентана получали отдельные кристаллы; рентгенокристаллографический анализ позволил оценить абсолютную конфигурацию (S).

Промежуточное соединение В-4.

(рац)-Этансульфоновой кислоты (4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)амид

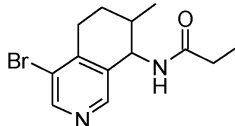


К раствору (рац)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-иламина (промежуточного соединения А-2 [D]) (227 мг, 1 ммоль) и Et_3N (152 мг, 1,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли этансульфонилхлорид (193 мг, 1,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой и органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (302 мг, выход 95%).

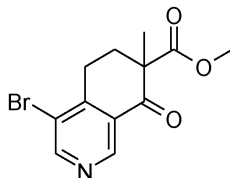
МС: 319,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение В-5.

(полностью рацемический)-N-(4-Бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид



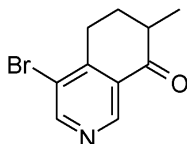
[А] (рац)-4-Бром-7-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоновой кислоты метиловый эфир



К перемешанному раствору (рац)-метил-4-бром-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата (3,5 г, 12,3 ммоль) (промежуточного соединения А-2 [В]) в ДМФ (10 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли порциями 60% NaH (750 мг, 18,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, после чего добавляли метилиодид (1,6 мл, 24,6 ммоль), полученной в результате реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 30% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (3,3 г, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества.

МС: 297,9 и 299,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

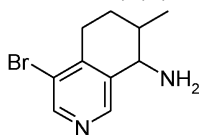
[В] (рацемический)-4-Бром-7-метил-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-8-он



(рац)-4-Бром-7-метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоновой кислоты метиловый эфир (3,3 г, 11,0 ммоль) растворяли в водной бн. HCl (28,0 мл, 168 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Кислый раствор концентрировали в вакууме, ресуспендировали в воде (приблизительно 25 мл), охлаждали в бане лед-вода и подщелачивали бн. водным раствором KOH. Затем водный раствор промывали Et_2O (2×) и ДХМ (3×). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (2,38 г, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества.

МС: 240,1 и 242,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

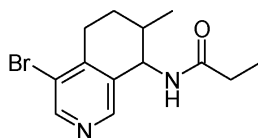
[C] (полностью рацемический)-4-Бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-иламин



Смесь (рац)-4-бром-7-метил-6,7-дигидро-5H-изохинолин-8-она (2,2 г, 9,2 ммоль), NaBH_3CN (864 мг, 13,8 ммоль) и $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (7,1 г, 92 ммоль) в изопропанол (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры; затем его концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (1,77 г, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества.

МС: 241,1 и 243,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[D] (полностью рацемический)-N-(4-Бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид

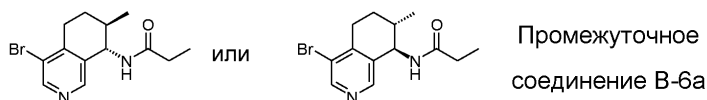


К перемешанному раствору (полностью рацемического)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-иламина (1,7 г, 7,1 ммоль) и Et_3N (1,0 мл) в ДХМ (20 мл) добавляли пропионилхлорид (0,74 мл, 8,52 ммоль) при 0°C , и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем ее экстрагировали EtOAc (2×100 мл) и объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 30% EtOAc -гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (1,2 г, выход 57%) в виде светло-желтого твердого вещества.

МС: 297,1 и 299,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

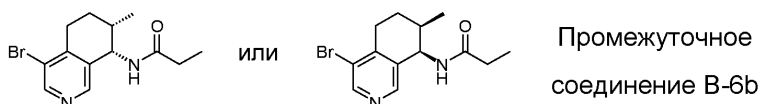
Промежуточное соединение В-6а.

(-)-N-((7R,8S или 7S,8R)-4-Бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид

Промежуточное
соединение В-6а

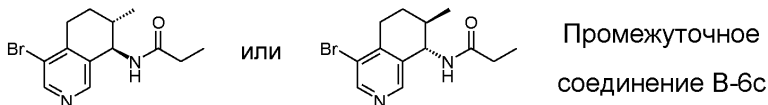
Промежуточное соединение В-6b.

(-)-N-((7S,8S или 7R,8R)-4-Бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид

Промежуточное
соединение В-6b

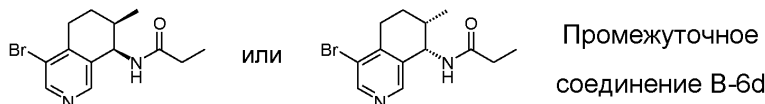
Промежуточное соединение В-6с.

(+) -N-((7S,8R или 7R,8S)-4-Бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид

Промежуточное
соединение В-6с

Промежуточное соединение В-6d.

(+) -N-((7R,8R или 7S,8S)-4-Бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид

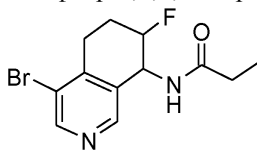
Промежуточное
соединение В-6d

Промежуточные соединения, указанные в заголовках, получали путем хирального разделения (полностью рацемического)-N-(4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-5, 1,2 г) на колонке Chiralpak AD (40% этанол в н-гексане) с получением (-)-N-((7R,8S или 7S,8R)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6а) в виде светло-желтого масла, МС: 297,1 и 299,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) и (-)-N-((7S,8S или 7R,8R)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6b) в виде беловатого твердого вещества, МС: 297,1 и 299,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) и (+)-N-((7S,8R или 7R,8S)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6с) в виде светло-желтого масла, МС: 297,1 и 299,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) и (+)-N-((7R,8R или 7S,8S)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-

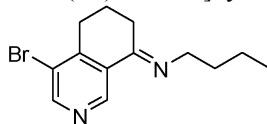
тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6d) в виде беловатого твердого вещества, МС: 297,1 и 299,1 (М+Н)⁺.

Промежуточное соединение В-7.

(полностью рацемический)-N-(4-Бром-7-фтор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид



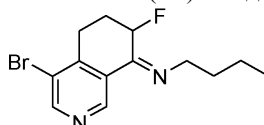
[А] [4-Бром-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-(8Е)-илиден]бутиламин



Раствор 4-бром-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-8-она (2,2 г, 9,7 ммоль) (промежуточного соединения А-2 [С]), бутиламина (1,02 г, 13,8 ммоль) и PPTS (200 мг, 1,05 ммоль) в этаноле (90 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего его охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (2,45 г, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества.

МС: 281,1 и 283,1 (М+Н)⁺.

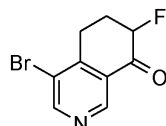
[В] [4-Бром-7-фтор-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-(8Z)-илиден]бутиламин



Перемешанный раствор NFSi (N-фтордобензолсульфонамида) (3,2 г, 10,2 ммоль), K₂CO₃ (3,6 г, 25,6 ммоль) и молекулярных сит (10,0 г) в CH₃CN (100 мл) и ДМФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего добавляли [4-бром-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-(8Е)-илиден]бутиламин (1,8 г, 6,4 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, после чего добавляли Et₃N при 0°C и перемешивание продолжали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (1,8 г, выход 93%) в виде коричневого твердого вещества.

МС: 299,1 и 301,1 (М+Н)⁺.

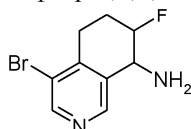
[С] (рацемический)-4-Бром-7-фтор-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-8-он



Раствор [4-бром-7-фтор-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-(8Z)-илиден]-бутиламина (1,8 г, 6,02 ммоль), 37% HCl (1,5 мл) в CH₃CN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем его концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (1,41 г, выход 96%) в виде коричневого твердого вещества.

МС: 244,1 и 246,1 (М+Н)⁺.

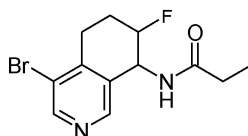
[D] (полностью рацемический)-4-Бром-7-фтор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-иламин



Перемешанный раствор (rac)-4-бром-7-фтор-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-8-она (890 мг, 3,6 ммоль), NaBH₃CN (226 мг, 3,6 ммоль) и CH₃COONH₄ (2,8 г, 36 ммоль) в изопропанол (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем его охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (705 мг, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества.

МС: 245,1 и 247,1 (M+H)⁺.

[E] (полностью рацемический)-N-(4-Бром-7-фтор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид

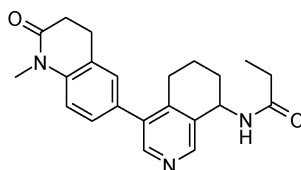


К перемешанному раствору (полностью рацемического)-4-бром-7-фтор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-иламина (670 мг, 2,73 ммоль) и Et₃N (1,0 мл) в ДХМ (20 мл) добавляли пропионилхлорид (0,26 мл, 3,01 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем ее экстрагировали EtOAc (2×100 мл) и объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (600 мг, выход 73%) в виде светло-желтого твердого вещества.

МС: 301,1 и 303,1 (M+H)⁺.

Пример 1.

(рацемический)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид



К перемешанному коричневому раствору (рац)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (промежуточного соединения А-2) (92,2 мг, 0,30 ммоль) и пропионовой кислоты (24,4 мг, 0,33 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли EDCI (63,3 мг, 0,33 ммоль). Перемешивание продолжали в течение ночи и реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. Реакционную смесь налили в водный 10% раствор KН₂РO₄ с последующей экстракцией AcOEt (3×). Органические фазы промывали один раз водным 10% раствором KН₂РO₄, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным водным раствором NaCl; объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (111 мг, количественный выход) в виде светло-желтой пены.

МС: 364,2 (M+H⁺).

Примеры 2 и 3.

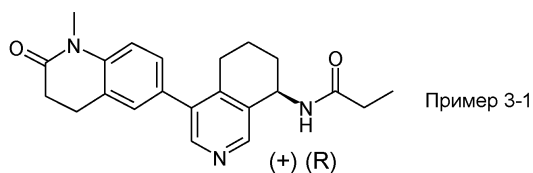
(-)-(R или S)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид и (+)-(S или R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид

(-)	Пример 2
(+)	Пример 3

Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (рац)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (пример 1) на колонке ChiralpakAD (40% 2-пропанол в н-гептане) с получением после осаждения из CH₂Cl₂ с н-пентаном 28% (-)-(R или S)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (пример 2) в виде беловатого порошка, МС: 364,2 (M+H⁺) и 26% (+)-(S или R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (пример 3) в виде беловатого порошка, МС: 364,2 (M+H⁺).

Пример 3-1.

(+)-(R)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид

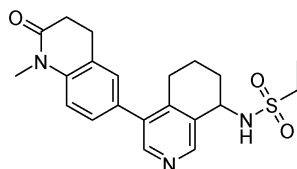


По аналогии с методами, описанными для получения промежуточного соединения А-2 [Е] и для получения промежуточного соединения В-1, путем реакции Сузуки (+)-(R)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин (промежуточного соединения В-3b) с 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-оном (промежуточным соединением А-1) получали (R)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он, после последующего взаимодействия с пропионилхлоридом получали соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного твердого вещества.

МС: 364,2 (M+H⁺).

Пример 4.

(рацемический)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамид



Охлажденный (0°C) коричневый раствор (рац)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (промежуточного соединения А-2) (61,5 мг, 200 мкмоль) в CH₂Cl₂ (3,0 мл) обрабатывали этансульфонилхлоридом (65,6 мг, 48,3 мкл, 500 мкмоль) и Et₃N (40,5 мг, 55,8 мкл, 400 мкмоль). Через 1/2 ч смесь концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (20 г SiO₂, картридж Telos, CH₂Cl₂/MeOH (от 1 до 5%)) с получением 100 мг соединения, указанного в заголовке, вместе с Et₃NxHCl в качестве примеси. В результате экстракции H₂O/EtOAc (3×) и осаждения CH₂Cl₂/н-пентаном получили чистое соединение, указанное в заголовке (46 мг, 58%), в виде желтого порошка.

МС: 400,2 (M+H⁺).

Примеры 5 и 6

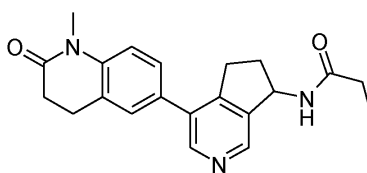
(-)-(R или S)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамид и (+)-(S или R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамид

Пример 5	
Пример 6	

Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (рац)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида (пример 4) на Chiralpak AD (40% 2-пропанол в н-гептане) с получением после осаждения из CH₂Cl₂ с н-пентаном 26% (-)-(R или S)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида (примера 5) в виде беловатого порошка, МС: 400,2 (M+H⁺), и 25% (+)-(S или R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида (примера 6) в виде беловатого порошка, МС: 400,2 (M+H⁺).

Пример 7.

(рацемический)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-2 [Е], (рац)-N-(4-бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид (промежуточное соединение А-3) подвергали взаимодействию с 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-оном (промежуточным соединением А-1) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде беловатого порошка при выходе 87%.

МС: 350,2 (М+Н⁺).

Примеры 8 и 9.

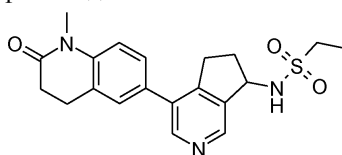
(-)-(R или S)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид и (+)-(S или R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид

	Пример 8
	Пример 9

Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (рац)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида (примера 7) на Chiralpak AD (30% 2-пропанол в н-гептане) с получением после осаждения из CH₂Cl₂ с н-пентаном 32% (-)-(R или S)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида (примера 8) в виде беловатого порошка, МС: 350,2 (М+Н⁺) и 30% (+)-(S или R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида (примера 9) в виде беловатого порошка, МС: 350,2 (М+Н⁺).

Пример 10.

(рацемический)-N-(4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамид

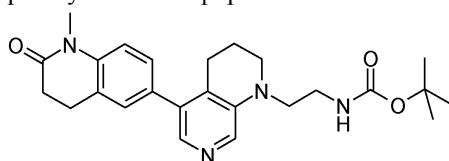


По аналогии с методом, описанным для получения примера 4, из (рац)-6-(7-амино-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-она (промежуточного соединения А-4) и этансульфонилхлорида получали соединение, указанное в заголовке, в виде беловатого порошка при выходе 39%.

МС: 386,2 (М+Н⁺).

Пример 11.

{2-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,7]нафтиридин-1-ил]этил} карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир



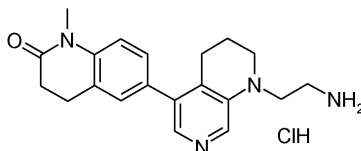
К раствору 1-метил-6-(1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-5-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-она (промежуточного соединения А-5, 0,1 г, 0,341 ммоль) в дихлорэтано (ДХЭ) (3 мл)/ТГФ (1,5 мл) добавляли трет-бутил-2-оксоэтилкарбамат (0,081 г, 0,511 ммоль), уксусную кислоту (0,02 г, 0,341 ммоль) и реак-

ционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,144 г, 0,682 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли ДХМ, наливали в водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке Gemini-NX, элюируя градиентом от 20 до 98% $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (0,05% TEA) с получением соединения, указанного в заголовке (0,036 г, 24%), в виде белой пены.

МС: 437,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 12.

6-[1-(2-Аминоэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,7]нафтиридин-5-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она гидрохлорид

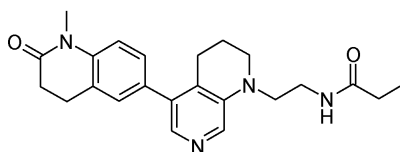


К раствору {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,7]нафтиридин-1-ил]этил}карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира (примера 11, 0,06 г, 0,137 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,137 мл, 0,550 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакцию смесь выпаривали до сухости, и твердый остаток растирали в диэтиловом эфире, отфильтровывали и дополнительно высушивали в высоком вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (0,040 г, 70%) в виде оранжевого твердого вещества.

МС: 337,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 13.

Н-{2-[5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,7]нафтиридин-1-ил]этил}пропионамид

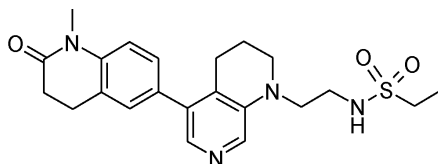


К раствору 6-[1-(2-амино-этил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,7]нафтиридин-5-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она гидрохлорида (примера 12, 0,037 г, 0,099 ммоль) в сухом ДМФ (1,5 мл) добавляли TBUTU ((О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторборат) 0,038 г, 0,119 ммоль), основание Хунига (0,032 г, 0,248 ммоль) и пропионовую кислоту (0,015 г, 0,198 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакцию смесь разбавляли EtOAc , наливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 10% MeOH (1% NH_4OH)-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (0,023 г, 59%), в виде желтого твердого вещества.

МС: 393,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 14.

Н-(2-(5-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2Н)-ил)этил)этансульфонамид

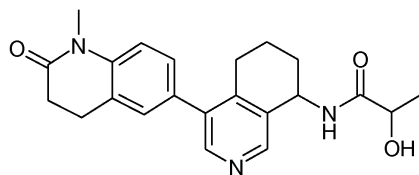


К раствору 6-[1-(2-амино-этил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,7]нафтиридин-5-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она гидрохлорида (примера 12, 0,03 г, 0,081 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли триэтиламин (0,020 г, 0,201 ммоль) и этансульфонилхлорид (0,011 г, 0,089 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли ДХМ, наливали в H_2O (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH -ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (0,01 г, 29%), в виде желтого масла.

МС: 429,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 15.

(2R,S)-2-Гидрокси-N-[(4R,S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]пропанамид

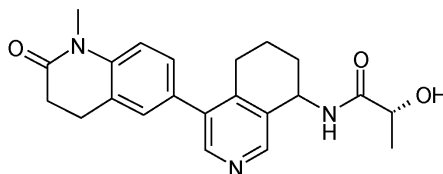


К перемешанному желтому раствору (рац)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она (промежуточного соединения А-2) (80,0 мг, 0,26 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола моногидрата (39,5 мг, 0,29 ммоль) и DL-молочной кислоты (0,027 мл, 0,36 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,6 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли EDCI (59,9 мг, 0,31 ммоль). Перемешивание продолжали в течение ночи и реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. Снова добавляли 1-гидроксibenзотриазола моногидрат (39,5 мг, 0,29 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,046 мл, 0,26 ммоль), DL-молочную кислоту (0,023 мл, 0,31 ммоль), и при 0°C EDCI (49,9 мг, 0,26 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1/2 ч при 0°C и 2,5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь наливали в водный 10% раствор KH_2PO_4 с последующей экстракцией AcOEt (3×). Органические фазы промывали один раз 10% водным раствором KH_2PO_4 , насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NaCl ; объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 5 до 10% 2-пропанол- CH_2Cl_2 , с получением соединения, указанного в заголовке (0,042 мг, 43%) в виде беловатого порошка.

МС: 380,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 16.

(2R)-2-Гидрокси-N-((4R,S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил)пропанамид

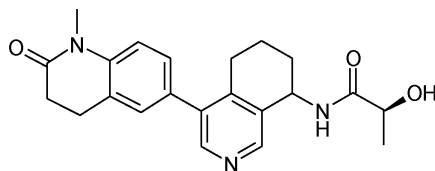


К перемешанному желтому раствору (рац)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она (промежуточного соединения А-2) (100,0 мг, 0,33 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола моногидрата (49,3 мг, 0,36 ммоль), (R)-2-гидроксипропановой кислоты (0,035 мг, 0,39 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,068 мл, 0,39 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,6 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли EDCI (74,8 мг, 0,39 ммоль). Перемешивание продолжали в течение ночи и реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. Реакционную смесь наливали в водный 10% раствор KH_2PO_4 с последующей экстракцией AcOEt (3×). Органические фазы промывали один раз 10% водным раствором KH_2PO_4 , насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NaCl solution; объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, выпаривали и осаждали из $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ с получением соединения, указанного в заголовке (0,093 мг, 75%) в виде светло-желтого порошка.

МС: 380,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 17.

(2S)-2-Гидрокси-N-((4R,S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил)пропанамид

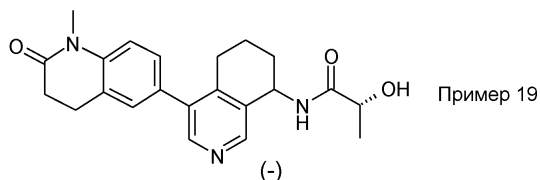
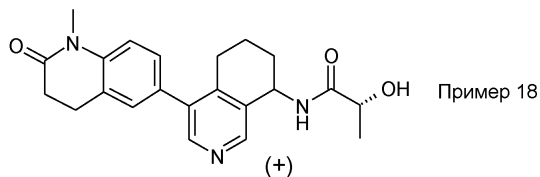


По аналогии с методом, описанным для получения примера 16, из (рац)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она (промежуточного соединения А-2) и (S)-2-гидроксипропановой кислоты получили соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого порошка при выходе 78%.

МС: 380,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Примеры 18 и 19.

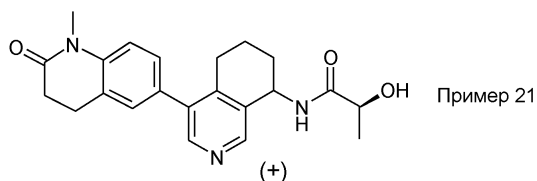
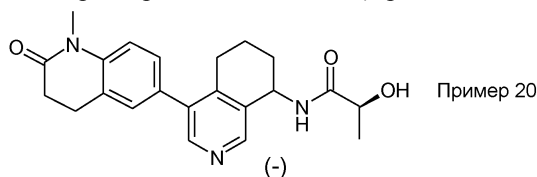
(+)-(2R)-2-Гидрокси-N-((4R или 4S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамид и (-)-(2R)-2-гидрокси-N-((4S или 4R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамид



Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (2R)-2-гидрокси-N-((4R,S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида (примера 16) на колонке Lux 5i амилоза-2 (40% этанол в н-гептане) с получением после осаждения из CH_2Cl_2 с н-пентаном 41% (+)-(2R)-2-гидрокси-N-((4R или 4S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида (примера 18) в виде белого порошка, МС: 380,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) и 41% (-)-(2R)-2-гидрокси-N-((4S или 4R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида (примера 19) в виде светло-желтого порошка, МС: 380,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Примеры 20 и 21.

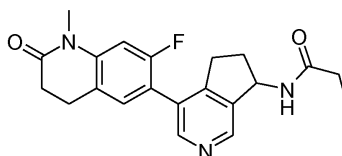
(-)-(2S)-2-Гидрокси-N-((4S или 4R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамид и (+)-(2S)-2-гидрокси-N-((4R или 4S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамид



Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (2S)-2-гидрокси-N-((4R,S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида (пример 17) на колонке Reprosil Chiral NR (40% этанол в н-гептане) с получением после осаждения из CH_2Cl_2 с н-пентаном 39% (-)-(2S)-2-гидрокси-N-((4S или 4R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида (примера 20) в виде белого порошка, МС: 380,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) и 41% (+)-(2S)-2-гидрокси-N-((4R или 4S)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропанамида (примера 21) в виде белого порошка, МС: 380,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 22.

(рац)-N-(4-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид

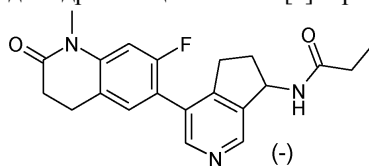


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-2 [Е], (рац)-N-(4-бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид (промежуточное соединение А-3) подвергали взаимодействию с 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-оном (промежуточным соединением А-9) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого твердого вещества при выходе 72%.

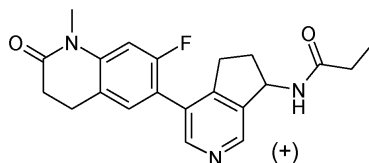
МС: 368,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Примеры 23 и 24.

(-)-(S или R)-N-(4-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид и (+)-(R или S)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид



Пример 23

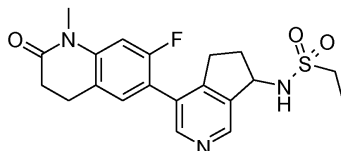


Пример 24

Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (рац)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида (примера 22) на колонке Chiralpak AD (40% этанол в н-гептане) с получением после осаждения из CH_2Cl_2 с н-пентаном 43% (-)-(S или R)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида (примера 23) в виде беловатого твердого вещества, МС: 368,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) и 41% (+)-(R или S)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида (примера 24) в виде беловатого твердого вещества, МС: 368,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 25.

(рац)-N-(4-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамид

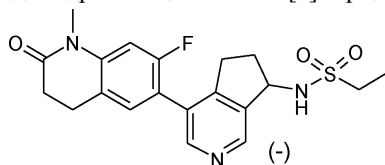


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-2 [Е], (рац)-N-(4-бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамид (промежуточное соединение А-6) подвергали взаимодействию с 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-оном (промежуточным соединением А-9). Сочетание Сузуки необходимо было повторить три раза с получением соединения, указанного в заголовке, в виде беловатого твердого вещества при выходе 70%.

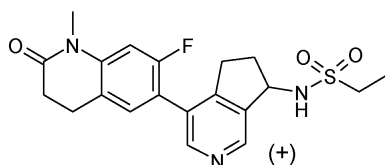
МС: 404,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Примеры 26 и 27.

(-)-(S или R)-N-(4-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамид и (+)-(R или S)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамид



Пример 26

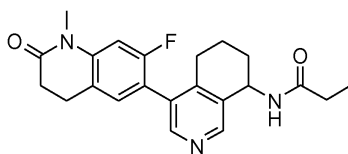


Пример 27

Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (рац)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида (примера 25) на колонке Chiralpak AD (40% 2-пропанол в н-гептане) с получением после осаждения из CH_2Cl_2 с н-пентаном 38% (-)-(S или R)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида (примера 26) в виде беловатого твердого вещества, МС: 404,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) и 38% (+)-(R или S)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида (примера 27) в виде беловатого твердого вещества, МС: 404,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 28.

(рацемический)-N-[4-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]пропионамид

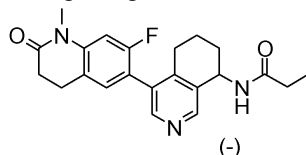


Смесь 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-она (промежуточного соединения А-9, 168 мг, 0,55 ммоль) и (рац)-N-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-1) (142 мг, 0,5 ммоль) в ДМФ (3 мл) продували аргоном в течение 1 мин, после чего добавляли бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (38 мг, 0,054 ммоль) и 1н. водный раствор Na_2CO_3 (2,5 мл). Полученную в результате реакцию смесь продували аргоном в течение 2 мин и нагревали при 100°C в течение 45 мин в микроволновой печи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл), после чего ее наливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×5 мл) и объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (120 мг, выход 63%), в виде белого твердого вещества.

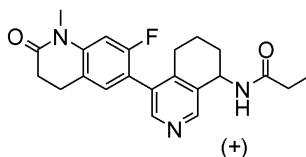
МС: 382,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Примеры 29 и 30.

(-)-(S или R)-N-[4-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]пропионамид и (+)-(R или S)-N-[4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]пропионамид



Пример 29

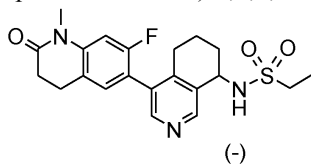


Пример 30

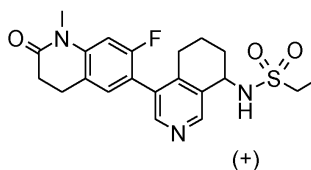
Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (рац)-N-[4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]пропионамида (примера 28) с получением (-)-(S или R)-N-[4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]пропионамида (примера 29) в виде белого твердого вещества, МС: 382,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ и (+)-(R или S)-N-[4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]пропионамида (примера 30) в виде белого твердого вещества, МС: 382,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Примеры 31 и 32.

(-)-(S или R)-Этансульфоновой кислоты [4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]амид и (+)-(R или S)этансульфоновой кислоты [4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]амид



Пример 31



Пример 32

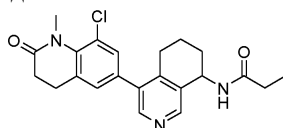
Смесь 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-она (промежуточного соединения А-9) (168 мг, 0,55 ммоль) и (рац)-этансульфоновой кислоты (4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил)амида (промежуточного соединения В-4) (160 мг, 0,5 ммоль) в ДМФ (3 мл) продували аргоном в течение 1 мин, после чего добавляли бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (38 мг, 0,054 ммоль) и 1н. водный раствор Na_2CO_3 (2,5 мл). Полученную в результате реакцию-

ную смесь продували аргоном в течение 2 мин, а затем нагревали при 100°C в течение 45 мин в микроволновой печи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл), после чего ее наливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×5 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением рацемической смеси соединения, указанного в заголовке (150 мг, выход 68%). Затем эту рацемическую смесь разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением (-)-(S или R)-этансульфоновой кислоты [4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амида (примера 31), МС: 418,3 (M+H)⁺ и (+)-(R или S)-этансульфоновой кислоты [4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амида (примера 32),

МС: 418,3 (M+H)⁺.

Пример 33.

(рацемический)-N-[4-(8-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид

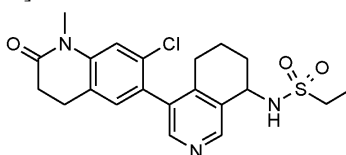


По аналогии с методом, описанным для получения примера 28, использовали 8-хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточное соединение А-8) и (рац)-N-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид (промежуточное соединение В-1) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества при выходе 63%.

МС: 398,3 (M+H)⁺.

Пример 34.

(рацемический)-Этансульфоновой кислоты [4-(7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амид

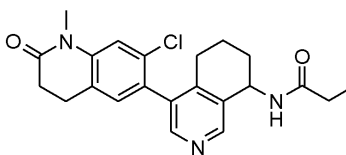


По аналогии с методом, описанным для получения примера 28, использовали 7-хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточное соединение А-10) и (рац)-этансульфоновой кислоты (4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)амид (промежуточное соединение В-4) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества при выходе 40%.

МС: 434,2 (M+H)⁺.

Пример 35.

N-[(R или S)-4-(7-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид

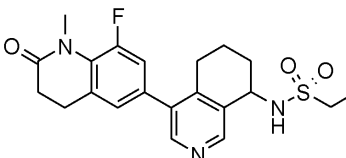


По аналогии с методом, описанным для получения примера 28, использовали 7-хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточное соединение А-10) и (+)-N-((R или S)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид (промежуточное соединение В-2а) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества при выходе 30%.

МС: 398,1 (M+H)⁺.

Пример 36.

(рацемический)-Этансульфоновой кислоты [4-(8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амид

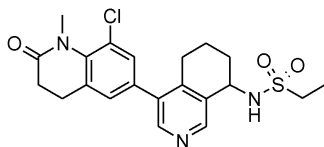


По аналогии с методом, описанным для получения примера 28, использовали 8-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточное соединение А-7) и (рац)-этансульфоновой кислоты (4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)амид (промежуточное соединение В-4) с получением соединения, указанного в заголовке (10,3 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.

МС: 418,2 (М+Н)⁺.

Пример 37.

(рац)-Этансульфоновой кислоты [4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амид

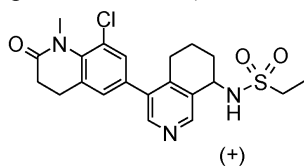


По аналогии с методом, описанным для получения примера 28, использовали 8-хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточное соединение А-8) и (рац)-этансульфоновой кислоты (4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)амид (промежуточное соединение В-4) с получением соединения, указанного в заголовке (47,2 мг, 35%) в виде белого твердого вещества.

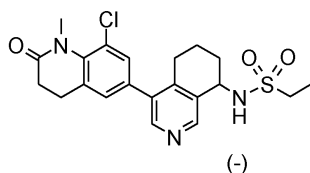
МС: 434,2 (М+Н)⁺.

Примеры 38 и 39.

(+)-Этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амид и (-)-Этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амид



Пример 38

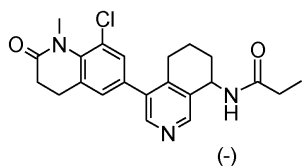


Пример 39

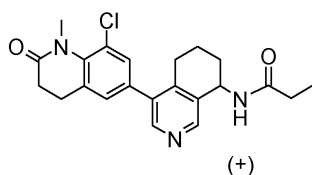
Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (рац)-этансульфоновой кислоты [4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амида (пример 37) на колонке Chiralpak AD (40% 2-пропанол в н-гептане) с получением (+)-этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амида (пример 38) в виде беловатого порошка, МС: 434,1 (М+Н)⁺ и (-)-этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амида (пример 39) в виде беловатого порошка, МС: 434,1 (М+Н)⁺.

Примеры 40 и 41.

(-)-N-[(S или R)-4-(8-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид и (+)-N-[(R или S)-4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



Пример 40



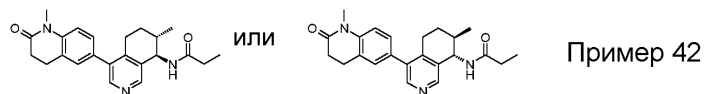
Пример 41

Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (рац)-N-[4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (пример 33) на колонке Chiralpak AD (40% 2-пропанол в н-гептане) с получением (-)-N-[(S или R)-4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида

(пример 40) в виде беловатого порошка, МС: 398,1 (M+H)⁺ и (+)-N-[(R или S)-4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (пример 41) в виде беловатого порошка, МС: 398,1 (M+H)⁺.

Пример 42.

(+)-N-[(7S,8R или 7R,8S)-7-Метил-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид

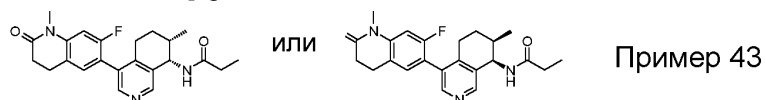


Смесь (+)-N-((7S,8R или 7R,8S)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (50 мг, 0,168 ммоль) (промежуточного соединения В-6с) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (53 мг, 0,185 ммоль) (промежуточного соединения А-1) в ДМФ (1,5 мл) продували аргоном в течение 1 мин, после чего добавляли бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (12 мг, 0,017 ммоль) и 2н. водный раствор Na₂CO₃ (0,168 мл, 0,336 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь продували аргоном в течение 2 мин, а затем нагревали при 100°C в течение 30 мин в микроволновой печи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл), фильтровали через дикалит и промывали EtOAc (2×20 мл). Полученный в результате фильтрат промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухости. Затем сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (15 мг, 23,8%) в виде белой пены.

МС: 378,1 (M+H)⁺.

Пример 43.

(-)-N-[(7S,8S или 7R,8R)-4-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид

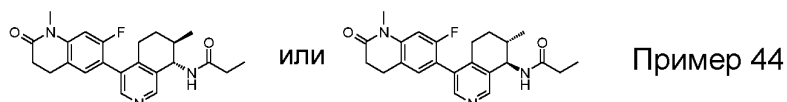


По аналогии с методом, описанным для получения примера 42, из (-)-N-((7S,8S или 7R,8R)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6b) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточного соединения А-9) получали соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены при выходе 25%.

МС: 396,1 (M+H)⁺.

Пример 44.

(-)-N-[(7R,8S или 7S,8R)-4-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид

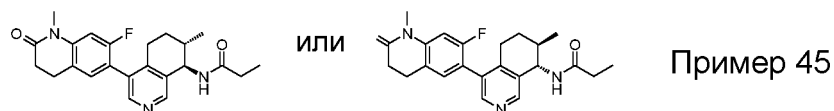


По аналогии с методом, описанным для получения примера 42, из (-)-N-((7R,8S или 7S,8R)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6a) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточного соединения А-9) получали соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены при выходе 30%.

МС: 396,1 (M+H)⁺.

Пример 45.

(+)-N-[(7S,8R или 7R,8S)-4-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



По аналогии с методом, описанным для получения примера 42, из (+)-N-((7S,8R или 7R,8S)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6с) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточного соединения А-9) получали соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены при выходе 28%.

МС: 396,1 (M+H)⁺.

Пример 46.

(-)-N-[(7S,8S или 7R,8R)-7-Метил-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



Пример 46

По аналогии с методом, описанным для получения примера 42, из (-)-N-((7S,8S или 7R,8R)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6b) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточного соединения А-1) получали соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены при выходе 24%.

МС: 378,1 (M+H)⁺.

Пример 47.

(-)-N-[(7R,8S или 7S,8R)-7-Метил-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



Пример 47

По аналогии с методом, описанным для получения примера 42, из (-)-N-((7R,8S или 7S,8R)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6a) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточного соединения А-1) получали соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены при выходе 24%.

МС: 378,1 (M+H)⁺.

Пример 48.

(+)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-4-(7-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



Пример 48

По аналогии с методом, описанным для получения примера 42, из (+)-N-((7R,8R или 7S,8S)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6d) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточного соединения А-9) получали соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены при выходе 28%.

МС: 396,1 (M+H)⁺.

Пример 49.

(+)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-7-Метил-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



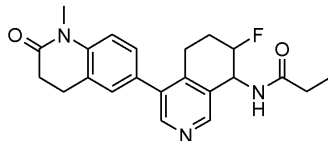
Пример 49

По аналогии с методом, описанным для получения примера 42, из (+)-N-((7R,8R или 7S,8S)-4-бром-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-6d) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточного соединения А-1) получали соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены при выходе 24%.

МС: 378,1 (M+H)⁺.

Примеры 50-53.

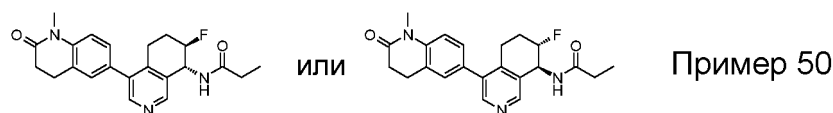
(полностью рацемический)-N-[7-Фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



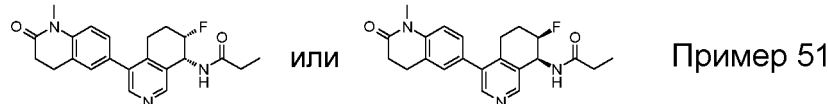
По аналогии с методом, описанным для получения примера 42, из (полностью рацемического)-N-(4-бром-7-фтор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-7) и 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточного соединения А-1) получали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтой пены при выходе 40%.

МС: 382,1 (M+H)⁺.

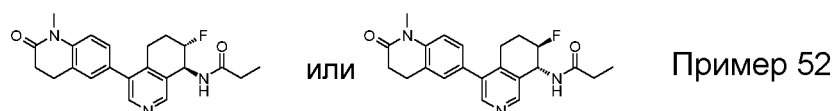
Пример 50.
 (-)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-7-Фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



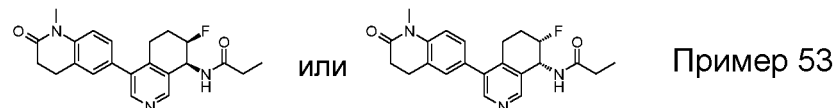
Пример 51.
 (-)-N-[(7S,8R или 7R,8S)-7-Фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



Пример 52.
 (+)-N-[(7S,8S или 7R,8R)-7-Фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



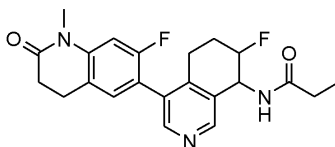
Пример 53.
 (+)-N-[(7R,8S или 7S,8R)-7-Фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (полностью рацемического)-N-[7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (60 мг) на колонке Chiralpak IA (50% этанол в н-гексане) с получением (-)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (примера 50) в виде светло-желтого масла, МС: 382,1 (M+H)⁺ и (-)-N-[(7S,8R или 7R,8S)-7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (примера 51) в виде беловатого твердого вещества, МС: 382,1 (M+H)⁺ и (+)-N-[(7S,8S или 7R,8R)-7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (примера 52) в виде светло-желтого масла, МС: 382,1 (M+H)⁺ и (+)-N-[(7R,8S или 7S,8R)-7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (примера 53) в виде беловатого твердого вещества, МС: 382,1 (M+H)⁺.

Примеры 54-57.

(полностью рацемический)-N-[7-Фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид

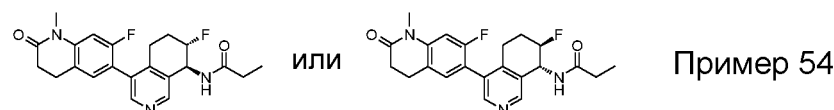


По аналогии с методом, описанным для получения примера 42, из (рац)-N-(4-бром-7-фтор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида (промежуточного соединения В-7) и 7-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (промежуточного соединения А-9) получали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтой пены при выходе 46%.

МС: 400,1 (M+H)⁺.

Пример 54.

(+)-N-[(7S,8S или 7R,8R)-7-Фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



Пример 55.

(+)-N-[(7R,8S или 7S,8R)-7-Фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



Пример 55

Пример 56.

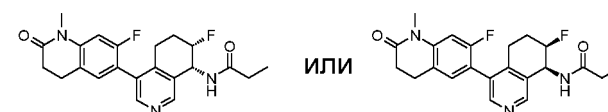
(-)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-7-Фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



Пример 56

Пример 57.

(-)-N-[(7S,8R или 7R,8S)-7-Фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид

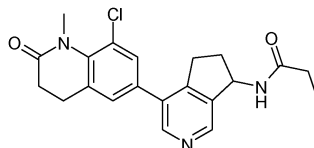


Пример 57

Соединение, указанное в заголовке получали путем хирального разделения (полностью рацемического)-N-[7-фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (120 мг) на колонке Chiralpak IA (50% этанол в н-гексане) с получением (+)-N-[(7S,8S или 7R,8R)-7-фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (примера 54) в виде светло-желтого масла, МС: 400,1 (М+Н⁺) и (+)-N-[(7R,8S или 7S,8R)-7-фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (примера 55) в виде беловатого твердого вещества, МС: 400,1 (М+Н)⁺ и (-)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-7-фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (примера 56) в виде светло-желтого масла, МС: 400,1 (М+Н)⁺ и (-)-N-[(7S,8R или 7R,8S)-7-фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида (примера 57) в виде беловатого твердого вещества, МС: 400,1 (М+Н)⁺.

Пример 58.

(рац)-N-(4-(8-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]-пиридин-7-ил)пропионамид

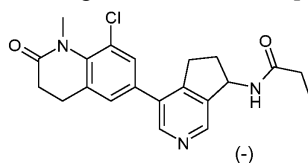


По аналогии с методом, описанным для получения примера 28, использовали 8-хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (промежуточное соединение А-8) и (рац)-N-(4-бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид (промежуточное соединение А-3) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого порошка при выходе 65%.

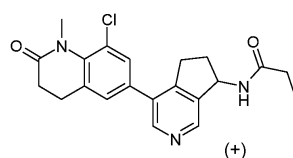
МС: 384,3 (М+Н)⁺.

Примеры 59 и 60.

(-)-(S или R)-N-(4-(8-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид и (+)-(R или S)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамид



Пример 59



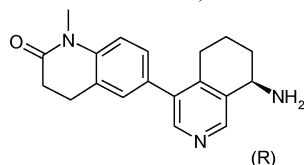
Пример 60

Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения (рац)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида (примера 58) на колонке Chiralpak AD (40% 2-пропанол в н-гептане) с получением 35% (-)-(S или R)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида (примера 59) в виде белого порошка, МС: 384,3 (М+Н⁺) и 36% (+)-(R или S)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида (примера 60) в виде белого порошка.

МС: 384,3 (М+Н⁺).

Пример 61.

(R)-6-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

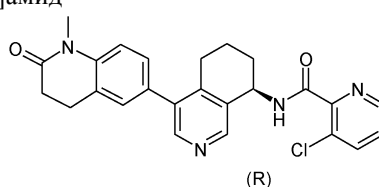


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-2 [Е], путем реакции Сузуки (+)-(R)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин (промежуточного соединения В-3b) с 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-оном (промежуточным соединением А-1) получали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого аморфного твердого вещества.

МС: 308,2 (М+Н⁺).

Пример 62.

3-Хлорпиридине-2-карбоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амид

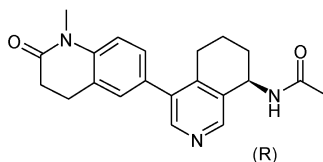


По аналогии с методом, описанным для получения примера 13, путем сочетания (R)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (примера 61) с 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислотой получали соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного твердого вещества.

МС: 447,4 (М+Н⁺).

Пример 63.

N-[(R)-4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамид

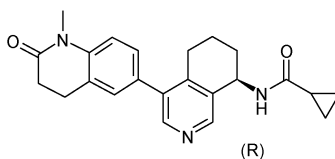


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения В-1, путем взаимодействия (R)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (примера 61) с ацетилхлоридом получали соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

МС: 350,5 (М+Н⁺).

Пример 64.

Циклопропанкарбоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амид

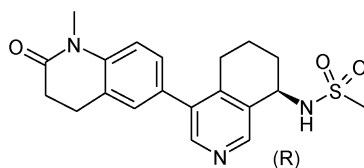


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения В-1, путем взаимодействия (R)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (примера 61) с циклопропанкарбонилхлоридом получали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого твердого вещества.

МС: 376,5 (М+Н⁺).

Пример 65.

N-[(R)-4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]метансульфонамид

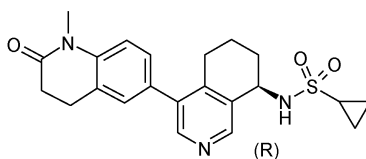


По аналогии с методом, описанным для получения примера 4, путем взаимодействия (R)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (примера 61) с метансульфонилхлоридом получили соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного твердого вещества.

МС: 386,5 ($M+H^+$).

Пример 66.

Циклопропансульфоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амид

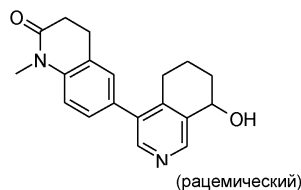


По аналогии с методом, описанным для получения примера 4, путем взаимодействия (R)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (примера 61) с циклопропансульфонилхлоридом получили соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного твердого вещества.

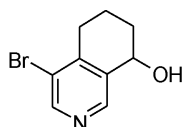
МС: 412,5 ($M+H^+$).

Пример 67.

(рацемический)-6-(8-Гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



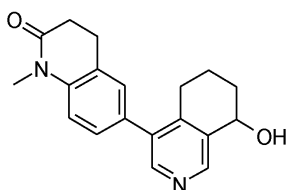
[A] (рац)-4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ол



Суспензию 4-бром-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-она (промежуточного соединения А-2 [C]) (2,135 г, 9,44 ммоль) в MeOH (18,9 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали 5 порциями $NaBH_4$ (357 мг, 9,44 ммоль) за 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 3/4 ч при 0°C, затем добавляли по каплям AcOH до получения pH приблизительно 5-6, и реакционную смесь выпаривали. Остаток разбавляли водой и наливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, затем экстрагировали EtOAc (3×). Органические слои промывали один раз насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и водным 10% раствором NaCl, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток осаждали CH_2Cl_2 /н-пентаном с получением соединения, указанного в заголовке (1,98 г, 92%) в виде темно-коричневого вязкого масла.

МС: 227 (M^+ , 1Br).

[B] (рацемический)-6-(8-Гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

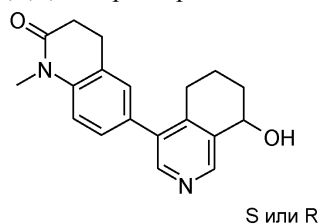


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-2 [E], путем реакции Сузуки (рац)-4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ола с 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-оном (промежуточным соединением А-1) получали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-красного порошка.

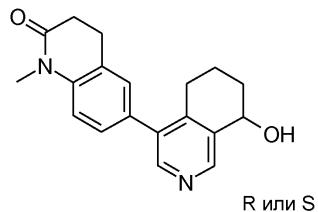
МС: 309,5 ($M+H^+$).

Примеры 68 и 69.

(S или R)-6-(8-Гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он и (R или S)-6-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



Пример 68

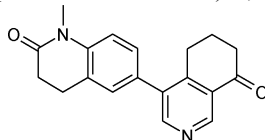


Пример 69

Соединения, указанные в заголовке, получали путем хирального разделения 6-(рац)-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (примера 67) на колонке Chiralpak IA (20 мкм) (95% этанол в н-гептане) с получением после осаждения из CH_2Cl_2 н-пентаном 35% (S или R)-6-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (примера 68) в виде беловатого твердого вещества, МС: 309,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) и 35% (R или S)-6-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (примера 69) в виде светло-красного твердого вещества, МС: 309,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 70.

1-Метил-6-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он

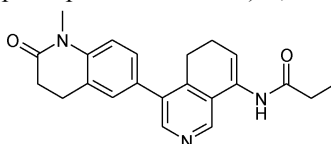


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-2 [Е], соединение, указанное в заголовке, получено путем реакции Сузуки 4-бром-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-она (промежуточного соединения А-2 [С]) с 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-оном (промежуточным соединением А-1) в виде светло-желтого порошка.

МС: 307,14 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 71.

N-[4-(1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6-дигидроизохинолин-8-ил]пропионамид



К перемешанной суспензии 1-метил-6-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (919 мг, 3 ммоль, пример 70) и пропионовой кислоты амида (658 мг, 9 ммоль) в трифтортолуоле (30 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (585 мг, 3,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 102°C. Через 4 ч добавляли раствор трифторметансульфоновой кислоты (158 мг, 1,05 ммоль) в трифтортолуоле (5 мл) и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 8 ч. После этого периода времени добавляли пропионовой кислоты амид (219 мг, 3 ммоль) и раствор трифторметансульфоновой кислоты (158 мг, 1,05 ммоль) в трифтортолуоле (5 мл) и перемешивание продолжали при 102°C в течение ночи. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли водный NaOH 2 М (30 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (3×) и органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. В результате кристаллизации сырого продукта (дихлорметан/этилацетат/гептан) получили соединение, указанное в заголовке (915 мг, выход 84%) в виде беловатых кристаллов.

МС: 362,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример А.

Соединение формулы (I) можно применять способом, который как таковой является известным, в качестве активного ингредиента для получения таблеток, имеющих следующую композицию:

	На таблетку
Активный ингредиент	200 мг
Микrokристаллическая целлюлоза	155 мг
Кукурузный крахмал	25 мг
Тальк	25 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза	20 мг
	425 мг

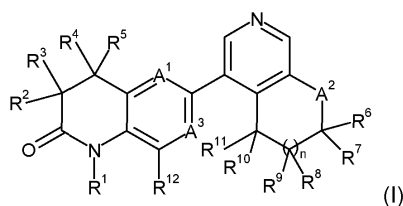
Пример В.

Соединение формулы (I) можно применять способом, который как таковой является известным, в качестве активного ингредиента для получения капсул, имеющих следующую композицию:

	На капсулу
Активный ингредиент	100,0 мг
кукурузный крахмал	20,0 мг
Лактоза	95,0 мг
Тальк	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
	220,0 мг

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



- где R^1 представляет собой C_1 - C_7 -алкил;
 R^2 представляет собой H;
 R^3 представляет собой H;
 R^4 представляет собой H;
 R^5 представляет собой H;
 R^6 представляет собой H, галоген или C_1 - C_7 -алкил;
 R^7 представляет собой H;
 R^8 представляет собой H;
 R^9 представляет собой H;
 R^{10} представляет собой H;
 R^{11} представляет собой H;
 R^{12} представляет собой H или галоген;
 A^1 представляет собой CR^{13} ;
 A^2 представляет собой NR^{14} или $CR^{15}R^{16}$;
 A^3 представляет собой CR^{17} ;
 R^{13} представляет собой H или галоген;
 R^{14} представляет собой $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$, причем сумма q, r и p равна по меньшей мере 2;
 R^{15} представляет собой $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$;
 R^{16} представляет собой H; или
 R^6 и R^{16} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют двойную связь;
 R^{17} представляет собой H;
 R^{20} представляет собой H;
 R^{21} представляет собой H;
 R^{22} представляет собой H;
 R^{23} представляет собой H;
 R^{24} представляет собой H;

- R^{25} представляет собой H;
 R^{26} представляет собой H;
 R^{27} представляет собой H, $-S(O)_2R^{31}$, $-C(O)R^{31}$ или $-C(O)OR^{31}$, причем, когда R^{26} представляет собой H и R^{27} представляет собой H, сумма q, г и р равна по меньшей мере 1;
 R^{31} представляет собой C_1 - C_7 -алкил или хлорпиридинил, гидроксил- C_1 - C_7 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил;
 n равно 0 или 1;
 р равно 0 или 1;
 q равно 0 или 1;
 г равно 0 или 1,
 или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.
- Соединение по п.1, в котором R^6 представляет собой H.
 - Соединение по любому из пп.1, 2, в котором R^{12} представляет собой H.
 - Соединение по любому из пп.1-3, в котором A^2 представляет собой $CR^{15}R^{16}$.
 - Соединение по любому из пп.1-4, в котором R^{27} представляет собой $-S(O)_2R^{31}$ или $-C(O)R^{31}$.
 - Соединение по любому из пп.1-5, в котором R^{27} представляет собой $-C(O)R^{31}$.
 - Соединение по любому из пп.1-6, в котором R^{31} представляет собой C_1 - C_7 -алкил или хлорпиридинил.
 - Соединение по любому из пп.1-7, в котором R^{31} представляет собой C_1 - C_7 -алкил.
 - Соединение по любому из пп.1-8, в котором n равно 1.
 - Соединение по любому из пп.1-9, в котором q, г и р равны 0.
 - Соединение по любому из пп.1-10, выбранное из:
 (рацемического)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;
 (-)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;
 (+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;
 (R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;
 (S)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;
 (рацемического)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;
 (-)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;
 (+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;
 (R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;
 (S)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;
 (рацемического)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 (-)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 (+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 (R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 (S)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 (рацемического)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида;
 {2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,7]нафтиридин-1-ил]-этил} карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира;
 6-[1-(2-аминоэтил)-1,2,3,4-тетрагидро[1,7]нафтиридин-5-ил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она гидрохлорида;
 N-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,7]нафтиридин-1-ил]этил}пропионамида;
 N-(2-(5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-1(2Н)-ил)этил)этансульфонамида
 и их фармацевтически приемлемой соли.
 - Соединение по любому из пп.1-10, выбранное из:

[illegible]

тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (-)-N-[(7R,8S или 7S,8R)-7-метил-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-7-метил-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (-)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (-)-N-[(7S,8R или 7R,8S)-7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-N-[(7S,8S или 7R,8R)-7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-N-[(7R,8S или 7S,8R)-7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-N-[(7S,8S или 7R,8R)-7-фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-N-[(7R,8S или 7S,8R)-7-фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (-)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-7-фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (-)-N-[(7S,8R или 7R,8S)-7-фтор-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (рацемического)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 (-)-(S или R)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 (+)-(R или S)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 (R)-6-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она;
 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амида;
 N-[(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида;
 циклопропанкарбоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амида;
 N-[(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]метансульфонамида;
 циклопропансульфоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амида;
 (рацемического)-6-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она;
 (S или R)-6-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она;
 (R или S)-6-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она;
 1-метил-6-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она;
 N-[4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6-дигидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида
 и их фармацевтически приемлемой соли.
 13. Соединение по любому из пп. 1-11, выбранное из:
 (+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида;
 (+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)этансульфонамида;
 (+)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 (рацемического)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида;
 N-{2-[5-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-[1,7]нафтиридин-1-ил]-этил}пропионамида
 и их фармацевтически приемлемой соли.

14. Соединение по любому из пп.1-10 и 12, выбранное из:
 (+)-(R или S)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 (+)-(R или S)-N-(4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)этансульфонамида;
 (+)-(R или S)-N-[4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-N-[(R или S)-4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-N-[(7S,8R или 7R,8S)-7-метил-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-N-[(7R,8R или 7S,8S)-4-(7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-N-[(7S,8S или 7R,8R)-7-фтор-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;
 (+)-(R или S)-N-(4-(8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-ил)пропионамида;
 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты [(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амида;
 N-[(R)-4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида;
 (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамида
 и их фармацевтически приемлемой соли.
15. Соединение по любому из пп.1-12, представляющее собой (+)-(S или R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.
16. Соединение по любому из пп.1-10, 12 и 14, представляющее собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.
17. Применение соединения по любому из пп.1-16 в качестве ингибитора альдостеронсинтазы CYP11B2 или CYP11B1.
18. Применение по п.17, где соединение представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.
19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-16 и терапевтически инертный носитель.
20. Фармацевтическая композиция по п.19, в которой соединение представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.
21. Применение соединения по любому из пп.1-16 для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.
22. Применение соединения по любому из пп.1-16 для лечения или профилактики диабетической нефропатии.
23. Применение соединения по любому из пп.1-16 для лечения или профилактики фиброза почки или сердца.
24. Применение по любому из пп.21-23, при котором соединение представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.
25. Применение соединения по любому из пп.1-16 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.
26. Применение по п.25, при котором соединение представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.
27. Способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-16.
28. Способ лечения или профилактики диабетической нефропатии, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-16.
29. Способ лечения или профилактики фиброза почки или сердца, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-16.

30. Способ по любому из пп.27-29, при котором соединение представляет собой (+)-(R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид или его фармацевтически приемлемую соль.

