

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035454

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.06.18

(21) Номер заявки

201491018

(22) Дата подачи заявки

2012.11.27

(51) Int. Cl. C07D 217/22 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/113 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1-ОНА

(31) PCT/CN2011/083229

(32) 2011.11.30

(33) CN

(43) 2014.09.30

(86) PCT/EP2012/073653

(87) WO 2013/079452 2013.06.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:

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

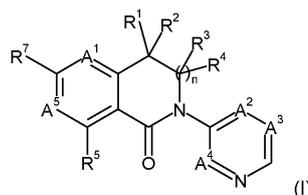
(74) Представитель:

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

(56) US-A1-2011118241

WO-A1-2012035078

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



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

B1

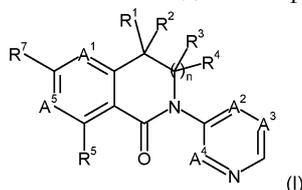
035454

035454

B1

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

В настоящем изобретении предложены новые соединения формулы (I)



где R¹ представляет собой H, C₁-C₇-алкил или фенил-C₁-C₇-алкил;
 R² и R³ независимо выбраны из H или C₁-C₇-алкила;
 R⁴ представляет собой H;
 либо R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₈-циклоалкил;
 A¹ представляет собой CR⁸;
 A² представляет собой CR⁹;
 A³ представляет собой CR¹⁰;
 A⁴ представляет собой CR¹¹;
 A⁵ представляет собой CR⁶;
 один из R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ выбран из атома галогена, C₁-C₇-алкокси и гидрокси, а другие, каждый независимо, выбраны из H и атома галогена;

R⁹ представляет собой H, атом галогена, циано, C₁-C₇-алкил, гидрокси-C₁-C₇-алкил, галоген-C₁-C₇-алкил, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкил, C₁-C₇-алкокси-C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₇-алкил, ди-C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкил, замещенный фенилгидрокси-C₁-C₇-алкил или замещенный гетероциклоалкил-C₁-C₇-алкил, где гетероциклоалкил представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, содержащий два атома азота в качестве гетероатомов, где замещенный фенилгидрокси-C₁-C₇-алкил и замещенный гетероциклоалкил-C₁-C₇-алкил замещены R³², R³³ и R³⁴, где R³², R³³ и R³⁴, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена и C₁-C₇-алкила;

R¹⁰ представляет собой -O_m-(CR¹⁵R¹⁶)_p-(CR¹⁷R¹⁸)_q-(CR¹⁹R²⁰)_rR²¹;

либо R⁹ и R¹⁰ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный C₃-C₈-циклоалкил, замещенный фенил или замещенный 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота в качестве гетероатомов, где замещенный C₃-C₈-циклоалкил, замещенный фенил и замещенный гетероарил замещены R³⁵, R³⁶ и R³⁷, где R³⁵, R³⁶ и R³⁷, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, amino, нитро, C₁-C₇-алкила, C₁-C₇-алкилкарбонила, C₁-C₇-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₇-алкила, C₁-C₇-алкилкарбониламино и C₁-C₇-алкилсульфониламино;

R¹¹ представляет собой H;

R¹⁵, R¹⁷ и R¹⁹ выбраны, каждый независимо, из H, C₁-C₇-алкила, C₃-C₈-циклоалкила, галоген-C₁-C₇-алкила и галоген-C₃-C₈-циклоалкила;

R¹⁶, R¹⁸ и R²⁰ выбраны, каждый независимо, из H, гидрокси, атома галогена и C₁-C₇-алкила;

R²¹ представляет собой H, атом галогена, циано, -OR²⁵, -SR²⁵, -S(O)R²⁵, -NR²⁵R²⁶, -NR²⁶SO₂R²⁵, -NR²⁶C(O)R²⁵, -NR²⁶C(O)NR²⁵R²⁷, -C(O)R²⁸, -C(O)NR²⁵R²⁶, C₃-C₈-циклоалкил, замещенный гетеро-C₃-C₈-циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один атом азота, два атома азота, атом азота и атом кислорода или атом азота и атом серы, замещенный 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов один, два или три атома азота или атом азота и атом кислорода, или замещенный фенил, где замещенный гетеро-C₃-C₈-циклоалкил, замещенный гетероарил и замещенный фенил замещены R³⁸, R³⁹ и R⁴⁰, где R³⁸, R³⁹ и R⁴⁰, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, гидрокси, amino, циано, оксо, C₁-C₇-алкила, C₁-C₇-алкилкарбонила, C₁-C₇-алкилсульфонила, гидрокси-C₁-C₇-алкила, галоген-C₁-C₇-алкила, C₃-C₈-циклоалкила, C₁-C₇-алкоксикарбонила, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкила и хлорпиридинилкарбонила;

R²⁵ представляет собой H, C₁-C₇-алкил, гидрокси-C₁-C₇-алкил, карбокси-C₁-C₇-алкил, галоген-C₁-C₇-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₇-алкил, замещенный гетеро-C₃-C₈-циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом кислорода, замещенный гетеро-C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₇-алкил, содержащий в качестве гетероатома атом азота или атом кислорода, замещенный гетероарил, представляющий собой 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов два атома азота или атом азота и кислорода, или 6-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатома атом азота, замещенный гетероарил-C₁-C₇-алкил, где гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов два атома азота, замещенный фенил или замещенный фенил-C₁-C₇-алкил, где замещенный гетеро-C₃-C₈-циклоалкил, замещенный гетеро-C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₇-алкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарил-C₁-C₇-алкил, замещенный фенил и замещенный фенил-C₁-C₇-алкил замещены R⁴¹, R⁴² и R⁴³, где R⁴¹, R⁴² и R⁴³, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, C₁-C₇-

алкила и галоген- C_1 - C_7 -алкила;

R^{26} и R^{27} выбраны, каждый независимо, из H, C_1 - C_7 -алкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, галоген- C_1 - C_7 -алкила или галоген- C_3 - C_8 -циклоалкила;

либо R^{15} и R^{26} вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют гетеро- C_3 - C_8 -циклоалкил;

R^{28} представляет собой H, замещенный гетеро- C_3 - C_8 -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом азота или атом азота и атом кислорода, или замещенный 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов два атома азота, где замещенный гетеро- C_3 - C_8 -циклоалкил и замещенный гетероарил замещены R^{50} , R^{51} и R^{52} , где R^{50} , R^{51} и R^{52} , каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, гидроксид и C_1 - C_7 -алкила;

n равно нулю или 1;

m равно нулю или 1;

p, q и r независимо выбраны из нуля и 1;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В данном изобретении 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 с непосредственным вкладом в конечное повреждение 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, то есть к явлению, при котором уровни альдостерона после первого исходного снижения возвращаются к патологическим уровням. Продемонстрировано, что вредные последствия неадекватно повышенных уровней альдостерона (по отношению к уровням поглощения солей) можно свести к минимуму путем блокады альдостерона антагонистами рецептора минералокортикоидов (МР). Ожидают, что прямое ингибирование синтеза альдостерона обеспечит даже лучшую защиту, поскольку оно также снизит негенотипные 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 аль-

достерон 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 (ГН) и дифференцировало различные ингибиторы CYP11B2.

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

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

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

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

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

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

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

Термин "алкил" обозначает одновалентную нормальную или разветвленную насыщенную углеводородную группу из атомов углерода в количестве от 1 до 12. В конкретных воплощениях алкил имеет от 1 до 7 атомов углерода, и в более конкретных воплощениях от 1 до 4 атомов углерода.

Примеры алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, фтор-бутил, и конкретные алкильные группы включают метил, этил, пропил и изопропил. Более конкретными алкильными группами являются метил, изопропил и этил.

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

Термин "алкилкарбониламино" обозначает аминогруппу, где один из атомов водорода группы $-NH_2$ замещен алкилкарбонильной группы. Примеры алкилкарбониламиногрупп включают группы, где R' представляет собой метил или этил. Конкретные алкилкарбониламиногруппы включают группы, где R' представляет собой этил.

Термин "алкилкарбониламиноалкил" обозначает аминоалкильную группу, где один из атомов водорода группы $-NH_2$ замещен алкилкарбонильной группой. Примеры алкилкарбониламиноалкильных

групп включают группы, где R' представляет собой метил или этил.

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

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

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

Термин "алкилциклоалкилалкил" обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен алкилциклоалкильной группой. Примеры алкилциклоалкилалкила включают метилциклопропилметил, диметилциклопропилметил, метилциклопропилэтил, диметилциклопропилэтил, метилциклобутилметил, диметилциклобутилметил, метилциклобутилэтил, диметилциклобутилэтил, метилциклопентилметил, диметилциклопентилметил, метилциклопентилэтил, диметилциклопентилэтил, метилциклогексилметил, диметилциклогексилметил, метилциклогексилэтил, диметилциклогексилэтил, метилциклогептилметил, диметилциклогептилметил, метилциклогептилэтил, диметилциклогептилэтил, метилциклооктилметил, диметилциклооктилметил, метилциклооктилэтил и диметилциклооктилэтил.

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

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

Термин "амино" обозначает группу $-NH_2$.

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

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

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

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

Термин "карбонил" обозначает $-C(O)-$.

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

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

Термин "циано" обозначает группу $-C\equiv N$.

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

Термин "циклоалкоксиалкил" обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкоксигруппой. Примеры циклоалкоксиалкильной группы включают циклопропоксиметил, циклопропоксиэтил, циклобутоксиметил, циклобутоксиил, циклопентилоксиметил, циклопентилоксиэтил, циклогексилоксиметил, циклогексилоксиэтил, циклогептилокси-

метил, циклогептилоксиэтил, циклооктилоксиметил и циклооктилоксиэтил.

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

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

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

Термин "циклоалкилалкоксиалкил" обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкилалкоксигруппой. Примеры циклоалкилалкоксиалкила включают циклопропилметоксиметил, циклопропилметоксиэтил, циклобутилметоксиметил, циклобутилметоксиэтил, циклопентилметоксиэтил, циклопентилметоксиэтил, циклогексилметоксиметил, циклогексилметоксиэтил, циклогептилметоксиметил, циклогептилметоксиэтил, циклооктилметоксиметил и циклооктилметоксиэтил.

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

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

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

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

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

Термин "галогеналкокси" обозначает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен одинаковыми или разными атомами галогена. Термин "пергалогеналкокси" обозначает алкоксигруппу, где все атомы водорода алкоксигруппы замещены одинаковыми или разными атомами галогена. Примеры галогеналкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, трифторэтокси, трифторметилэтокси, трифтордиметилэтокси и пентафторэтокси. Конкретные галогеналкоксигруппы представляют собой трифторметокси и 2,2-дифторэтокси.

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

Термин "галогеналкоксиалкоксиалкил" обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен галогеналкоксиалкоксигруппой. Примеры галогеналкоксиалкила включают фторметоксиметоксиметил, дифторметоксиметоксиметил, трифторметоксиметоксиметил, фторэтоксиметоксиметил, дифторэтоксиметоксиметил, трифторэтоксиметоксиметил, фторметоксиэтоксиметил, дифторметоксиэтоксиметил, трифторметоксиэтоксиметил, фторэтоксиэтоксиметил, дифто-

ртоксизтоксиметил, трифторэтоксизтоксиметил, фторметоксипропоксиметил, дифторметоксипропоксиметил, трифторметоксипропоксиметил, фторэтоксипропоксиметил, дифторэтоксипропоксиметил и трифторэтоксипропоксиметил.

Термин "галогеналкоксиалкил" обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен галогеналкоксигруппой. Примеры галогеналкоксиалкила включают фторметоксиметил, дифторметоксиметил, трифторметоксиметил, фторэтоксиметил, дифторэтоксиметил, трифторэтоксиметил, фторметоксиэтил, дифторметоксиэтил, трифторметоксиэтил, фторэтоксиэтил, дифторэтоксиэтил, трифторэтоксиэтил, фторметоксипропил, дифторметоксипропил, трифторметоксипропил, фторэтоксипропил, дифторэтоксипропил и трифторэтоксипропил. Конкретный галогеналкоксиалкил представляет собой 2,2-дифторэтоксиэтил.

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

Термин "галогенциклоалкокси" обозначает циклоалкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкоксигруппы замещен одинаковыми или разными атомами галогена, в частности атомами фтора.

Примеры галогенциклоалкоксигрупп включают фторциклопропокси, дифторциклопропокси, фторциклобутокси и дифторциклобутокси.

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

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

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

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

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

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

Термин "гетероциклоалкил" обозначает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему из 3-9 кольцевых атомов, содержащую 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, где остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. В конкретных воплощениях гетероциклоалкил представляет собой одновалентную насыщенную моноциклическую кольцевую систему из 4-7 кольцевых атомов, содержащую 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, где остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Примерами моноциклического насыщенного гетероциклоалкила являются азиридинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиразолидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксотииоморфолин-4-ил, азепанил, диазепанил, гомопиперазинил, оксазепанил и тиазинанил. Примерами бициклического насыщенного гетеро-

циклоалкила являются 8-азабицикло[3.2.1]октил, хинуклидинил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил, 9-азабицикло[3.3.1]нонил, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонил, 3-тиа-9-азабицикло[3.3.1]нонил и 2,6-диазапиро[3.3]гептанил. Примерами частично ненасыщенного гетероциклоалкила являются дигидрофурил, имидазолинил, дигидрооксазолил, тетрагидропиридинил или дигидропиранил. Более конкретными примерами гетероциклоалкильной группы являются пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксотиоморфолин-4-ил, азепанил, диазепанил, гомопиперазинил, оксазепанил, тиазинанил и 2,6-диазапиро[3.3]гептанил. Более конкретными примерами гетероциклоалкила являются пирролидинил, пиперидинил, тиоморфолинил, тиазинанил и 2,6-диазапиро[3.3]гептанил.

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

Термин "гидроксил" обозначает группу -ОН.

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

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

Термин "оксо" обозначает двухвалентный атом кислорода =О.

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

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 аминоксидные группы, карбоксидные группы или гидроксидные группы. Конкретные защитные группы представляют собой трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), флуоренилметоксикарбонил (Fmoc) и бензил (Bn). Дополнительные конкретные защитные группы представляют собой трет-бутоксикарбонил (Boc) и флуоренилметоксикарбонил (Fmoc). Более конкретная защитная группа представляет собой трет-бутоксикарбонил (Boc).

Сокращение мкМ означает микромоль и эквивалентно символу μM .

Описанные соединения могут также содержать неприродные доли атомных изотопов при одном или более из атомов, составляющих такие соединения. Например, изотопно-меченые варианты, идентичные раскрытым в данном описании соединениям за исключением того факта, что один или более атомов замещен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от преобладающей атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемого в природе для этого атома. Все изотопы любого конкретного указанного атома или элемента рассмотрены. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы 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 (например, соединения, меченные ^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 (то есть ^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, как правило, могут быть получены, следуя методам, аналогичным методам, раскрытым на схемах и/или в примерах, приведенных в данном изобретении ниже, путем замены реагента, не меченого изотопом, изотопно-меченым реагентом.

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

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

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, и их фармацевтически приемлемые соли.

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

R^1 представляет собой H, C_1 - C_7 -алкил или фенил- C_1 - C_7 -алкил;

R^2 и R^3 независимо выбраны из H или C_1 - C_7 -алкила;

R^4 представляет собой H;

либо R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 -циклоалкил;

A^1 представляет собой CR^8 ;

A^2 представляет собой CR^9 ;

A^3 представляет собой CR^{10} ;

A^4 представляет собой CR^{11} ;

A^5 представляет собой CR^6 ;

один из R^5 , R^6 , R^7 и R^8 выбран из атома галогена, C_1 - C_7 -алкокси и гидроксиды, а другие, каждый независимо, выбраны из H и атома галогена;

R^9 представляет собой H, атом галогена, циано, C_1 - C_7 -алкил, гидроксиды- C_1 - C_7 -алкил, галоген- C_1 - C_7 -алкил, C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкил, C_1 - C_7 -алкокси- C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_7 -алкил, ди- C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкил, замещенный фенилгидроксиды- C_1 - C_7 -алкил или замещенный гетероциклоалкил- C_1 - C_7 -алкил, где гетероциклоалкил представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, содержащий два атома азота в качестве гетероатомов, где замещенный фенилгидроксиды- C_1 - C_7 -алкил и замещенный гетероциклоалкил- C_1 - C_7 -алкил замещены R^{32} , R^{33} и R^{34} , где R^{32} , R^{33} и R^{34} , каждый независимо, выбраны из H, атома галогена и C_1 - C_7 -алкила;

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

либо R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный фенил или замещенный 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота в качестве гетероатомов, где замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный фенил и замещенный гетероарил замещены R^{35} , R^{36} и R^{37} , где R^{35} , R^{36} и R^{37} , каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, амина, нитро, C_1 - C_7 -алкила, C_1 - C_7 -алкилкарбонила, C_1 - C_7 -алкилсульфонила, галоген- C_1 - C_7 -алкила, C_1 - C_7 -алкилкарбониламина и C_1 - C_7 -алкилсульфониламина;

R^{11} представляет собой H;

R^{15} , R^{17} и R^{19} выбраны, каждый независимо, из H, C_1 - C_7 -алкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, галоген- C_1 - C_7 -алкила и галоген- C_3 - C_8 -циклоалкила;

R^{16} , R^{18} и R^{20} выбраны, каждый независимо, из H, гидроксиды, атома галогена и C_1 - C_7 -алкила;

R^{21} представляет собой H, атом галогена, циано, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный гетеро- C_3 - C_8 -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один атом азота, два атома азота, атом азота и атом кислорода или атом азота и атом серы, замещенный 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов один, два или три атома азота или атом азота и атом кислорода, или замещенный фенил, где замещенный гетеро- C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный гетероарил и замещенный фенил замещены R^{38} , R^{39} и R^{40} , где R^{38} , R^{39} и R^{40} , каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, гидроксиды, амина, циано, оксо, C_1 - C_7 -алкила, C_1 - C_7 -алкилкарбонила, C_1 - C_7 -алкилсульфонила, гидроксиды- C_1 - C_7 -алкила, галоген- C_1 - C_7 -алкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_1 - C_7 -алкоксикарбонила, C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкила и хлорпиридинилкарбонила;

R^{25} представляет собой H, C_1 - C_7 -алкил, гидроксиды- C_1 - C_7 -алкил, карбокси- C_1 - C_7 -алкил, галоген- C_1 - C_7 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_7 -алкил, замещенный гетеро- C_3 - C_8 -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом кислорода, замещенный гетеро- C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_7 -алкил, со-

держаний в качестве гетероатома атом азота или атом кислорода, замещенный гетероарил, представляющий собой 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов два атома азота или атом азота и кислорода, или 6-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатома атом азота, замещенный гетероарил-С₁-С₇-алкил, где гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов два атома азота, замещенный фенил или замещенный фенил-С₁-С₇-алкил, где замещенный гетеро-С₃-С₈-циклоалкил, замещенный гетеро-С₃-С₈-циклоалкил-С₁-С₇-алкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарил-С₁-С₇-алкил, замещенный фенил и замещенный фенил-С₁-С₇-алкил замещены R⁴¹, R⁴² и R⁴³, где R⁴¹, R⁴² и R⁴³, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, С₁-С₇-алкила и галоген-С₁-С₇-алкила;

R²⁶ и R²⁷ выбраны, каждый независимо, из H, С₁-С₇-алкила, С₃-С₈-циклоалкила, галоген-С₁-С₇-алкила или галоген-С₃-С₈-циклоалкила;

либо R¹⁵ и R²⁶ вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют гетеро-С₃-С₈-циклоалкил;

R²⁸ представляет собой H, замещенный гетеро-С₃-С₈-циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом азота или атом азота и атом кислорода, или замещенный 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов два атома азота, где замещенный гетеро-С₃-С₈-циклоалкил и замещенный гетероарил замещены R⁵⁰, R⁵¹ и R⁵², где R⁵⁰, R⁵¹ и R⁵², каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, гидроксид и С₁-С₇-алкила;

n равно нулю или 1;

m равно нулю или 1;

p, q и r независимо выбраны из нуля и 1;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где R¹ представляет собой H, С₁-С₇-алкил или фенил-С₁-С₇-алкил; R² выбран из H или С₁-С₇-алкила.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃-С₈-циклоалкил.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где R⁹ представляет собой H, атом галогена, циано, С₁-С₇-алкил, гидроксид-С₁-С₇-алкил, галоген-С₁-С₇-алкил, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкил, С₁-С₇-алкокси-С₃-С₈-циклоалкил-С₁-С₇-алкил, ди-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкил, замещенный фенилгидроксид-С₁-С₇-алкил или замещенный гетероциклоалкил-С₁-С₇-алкил, где гетероциклоалкил представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, содержащий два атома азота в качестве гетероатомов, где замещенный фенилгидроксид-С₁-С₇-алкил и замещенный гетероциклоалкил-С₁-С₇-алкил замещены R³², R³³ и R³⁴, где R³², R³³ и R³⁴, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена и С₁-С₇-алкила.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где R⁹ и R¹⁰ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный С₃-С₈-циклоалкил, замещенный фенил или замещенный 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота в качестве гетероатомов, где замещенный С₃-С₈-циклоалкил, замещенный фенил и замещенный гетероарил замещены R³⁵, R³⁶ и R³⁷, где R³⁵, R³⁶ и R³⁷, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, амина, нитро, С₁-С₇-алкила, С₁-С₇-алкилкарбонила, С₁-С₇-алкилсульфонила, галоген-С₁-С₇-алкила, С₁-С₇-алкилкарбониламина и С₁-С₇-алкилсульфонил-амина.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где R¹⁵ выбран из H, С₁-С₇-алкила, С₃-С₈-циклоалкила, галоген-С₁-С₇-алкила и галоген-С₃-С₈-циклоалкила.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения в соответствии с формулой (I), как раскрыто в данном описании, где R²⁶ выбран из H, С₁-С₇-алкила, С₃-С₈-циклоалкила, галоген-С₁-С₇-алкила или галоген-С₃-С₈-циклоалкила.

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

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

5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-никотинитрилла;

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

она;

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

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

6-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-(5-метил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегида;
6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-((R)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-((S)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
2-(5-Амино-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(циклопропил-гидрокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-(4-трифторметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(2-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(1-метокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-Хлор-2-(6-метил-пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

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

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

5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-N,N-диметил-никотинамида;

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

5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-N-метил-никотинамида;

5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-N-циклопропил-
никотинамида;

5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-N-(4-фтор-фенил)-
никотинамида;

5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)-N-фенил-никотинамида;

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

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

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

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

6-Хлор-2-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-пиридазин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-пиридин-3-ил-2Н-изохиолин-1-она;

6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2Н-изохиолин-1-она;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-изоникотинонитрила;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-Хлор-3-метил-2-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

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

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

8-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

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

5,6-Дихлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

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

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

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

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

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

6-Хлор-7-фтор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

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

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

- 6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-4-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- 5-Хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-[5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-[5-(2-оксо-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- Этансульфоновой кислоты [5-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;
- 5-Хлор-2-(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-3-метил-2-(4-метил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 3-Бензил-5-хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

5-Хлор-3-этил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
5-Хлор-3-этил-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
5-Хлор-3,3-диметил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
5-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
5-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
она;
5-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
5-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
5-Хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
5-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
6-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
5-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
2-Гидрокси-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-она;
6-Хлор-2-(5-имидазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(2-этил-4-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
Пропан-2-сульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амида;
6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-((R)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамида;
N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-ацетамида;
6-Хлор-2-(5-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(2-оксо-оксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-[5-(3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
6-Хлор-2-(5-пиразол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

и их фармацевтически приемлемые соли.

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

- 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-3-этил-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 6-Хлор-5'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;
- 6-Хлор-8'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;
- 8'-Амино-6-хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;
- Этансульфоной кислоты (6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-амида;
- 6'-Хлор-2'-(5-фторпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-она;
- 6'-Хлор-2'-(5-дифторметокси)пиридин-3-ил]спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-она;
- 2-Хлор-6-(5-фтор-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;
- 2-Хлор-6-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;
- 6-(5-Фтор-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;
- 6-(5-Дифторметокси-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;
- 6'-Хлор-2'-(пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-она;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

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

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

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

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

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

5-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

и их фармацевтически приемлемые соли.

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

- 6-Хлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 - 6-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 - 6-Хлор-2-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 - 6-Хлор-2-[5-((R)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 - 6-Хлор-2-(5-циклопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 - 2-Метокси-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-она;
 - 5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
 - 5-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
 - 5-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
 - 6-Хлор-2-[5-(2-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 - 6-Хлор-2-(5-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 - 6-Хлор-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 - 6-Хлор-2-[5-[(2-метил-2Н-пиразол-3-илметил)-амино]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 - 6-Хлор-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 - 6-Хлор-2-[5-[(1Н-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
- и их фармацевтически приемлемые соли.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5-Хлор-2-[5-((R)-1-этансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-[5-((S)-1-этансульфонил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 2-[5-(1-Ацетил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-[5-(1-этансульфонил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 2-[5-(4-Ацетил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-[5-(4-метансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 5-Хлор-2-[5-(4-этансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;
- 2-(1'-Ацетил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-она;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Конкретное соединение может представлять собой 5-хлор-2-[5-(1-этансульфонилазетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он.

Способы получения соединений формулы (I), раскрытых в настоящем изобретении, описаны ниже.

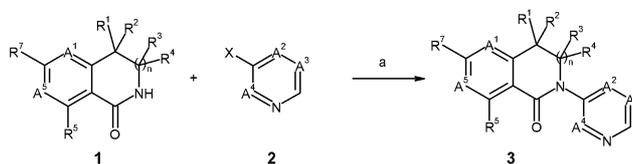
Получение соединений, имеющих формулу (I), по настоящему изобретению, может быть выполнено в последовательных или конвергентных путях синтеза. Синтезы по изобретению представлены на приведенных ниже общих схемах. Навыки, необходимые для проведения реакции и очистки полученных в результате продуктов,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

В настоящем тексте используют следующие сокращения:

AcOH = уксусная кислота, Boc = трет-бутилоксикарбонил, BuLi = бутиллитий, CDI = 1,1-карбонилдимидазол, DCM = дихлорметан, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-пиримидо[1,2-а]азепин, ДХЭ = 1,2-дихлорэтан, DIBALH = ди-изо-бутилалюмогидрид, DCC = N,N'-дициклогексилкарбодиимид, ДМА = N,N-диметилацетамид, ДМАП = 4-диметиламинопиридин, ДМФ = N,N-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-тетраметилуруния гексафторфосфат, ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография, НОВТ = 1-гидроксибензотриазол, основание Хунига = iPr₂NEt = N-этилдизопропиламин, IPC (от англ. "in process control") = контроль в технологическом процессе, LAH = алюмогидрид лития, LDA = диизо-пропиламин 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.

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

Схема 1



где X представляет собой атом галогена или OSO_2CF_3 .

В результате обработки гетероарил-связанных спиртовых соединений 51 (схема 2b) основанием, таким как гидрид натрия, в растворителе, таком как ТГФ или ДМФ, а затем подходящим алкилирующим агентом, таким как галогенид, мезилат или тозилат, предпочтительно при температуре от КТ до температуры образования флегмы растворителя, получают соединения 52 (стадия а). Альтернативно, (схема 2a) гетероарил-связанные спиртовые соединения 51 могут быть, например, преобразованы в соответствующие хлориды путем обработки тионилхлоридом в растворителе, таком как дихлорметан, предпочтительно при температуре, составляющей от 0°C до комнатной температуры (стадия b). Данные гетероарил-связанные хлориды, соединения 53, подвергают взаимодействию с нуклеофильными аминогруппировками 54a или арильными, гетероарильными или гетероциклоалкильными соединениями 54b, как таковыми или после образования аниона, например, с гидридом натрия, в растворителях, таких как N,N'-диметилформамид, в температурном диапазоне от 0 до приблизительно 100°C с образованием аддуктов 55a или 55b (стадия c).

Схема 2a

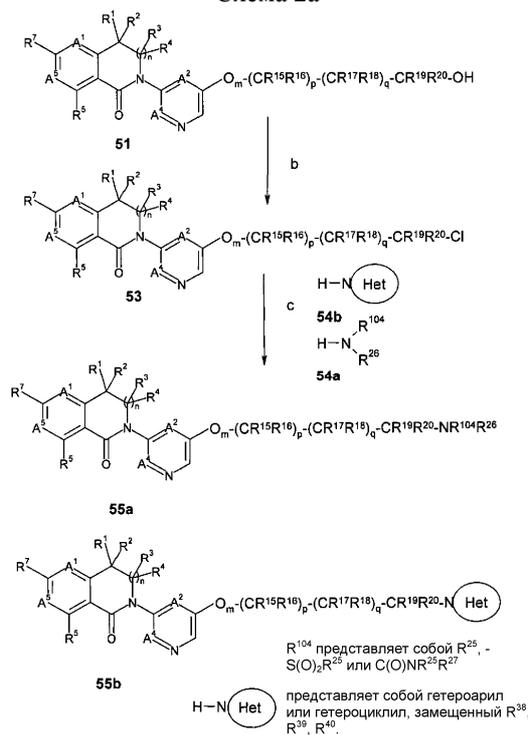
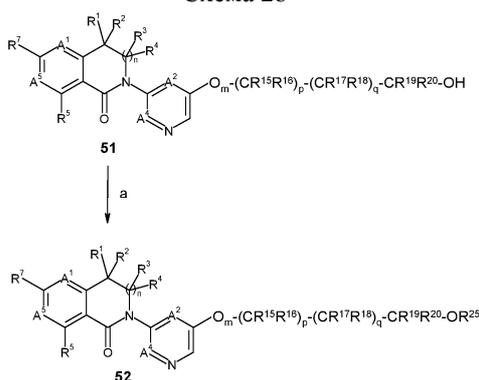


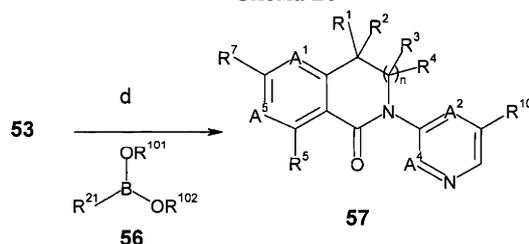
Схема 2b



Альтернативно, (схема 2c) соединения 53, представляющие собой гетероарил-связанные хлориды, подвергают взаимодействию с бороновыми кислотами или сложными эфирами 56: i) путем использования условий Сузуки, например, в присутствии катализаторов, таких как три-орто-толуилфосфин/ацетат палладия(II), тетраakis-(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 , или ii) путем использования никелевого(0) катализатора, например бис-(1,5-циклооктадиен)никеля(0), в присут-

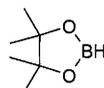
ствии фосфата калия, бис-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метана в N,N-диметилацетамиде при температурах, составляющих около 100°C, с получением аддуктов 57 (стадии d).

Схема 2с



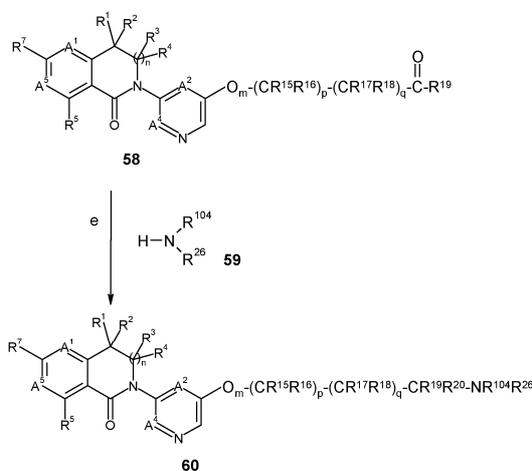
R^{101} и R^{102} представляют собой H или алкил,

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



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

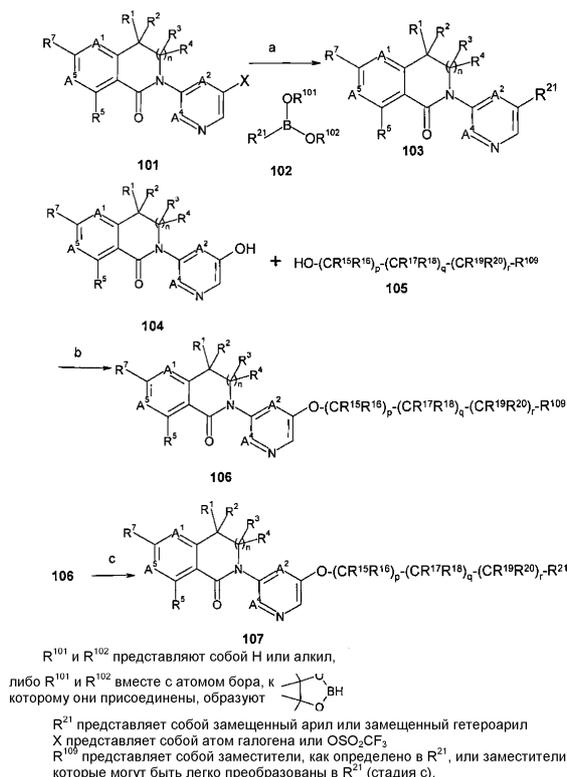
Альдегиды или кетоны 58 (схема 2d) можно обработать подходящими аминогруппировками 59 в присутствии $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ одностадийным методом в растворителе, таком как метанол, предпочтительно приблизительно при комнатной температуре, или двухстадийным методом, сначала путем обработки изопропилатом титана(IV) в растворителях, таких как метанол или толуол, предпочтительно при температурах от комнатной температуры до температуры образования флегмы растворителей, с последующим взаимодействием с NaBH_4 , предпочтительно при температуре от 0°C до комнатной температуры, в результате чего альдегиды или кетоны 58 преобразуются в аминосоединения 60; альтернативно имины, полученные в результате обработки изопропилатом титана(IV), можно выпаривать, затем повторно растворять в растворителе, таком как ТГФ, и обрабатывать реагентом Гриньяра R^{20}MgX , предпочтительно при температуре от -40 до 0°C, что приводит к аминосоединениям 60, несущим определенный заместитель R^{20} (стадия e).

Схема 2с
s

R^{104} представляет собой R^{25} , $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ или $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{27}$

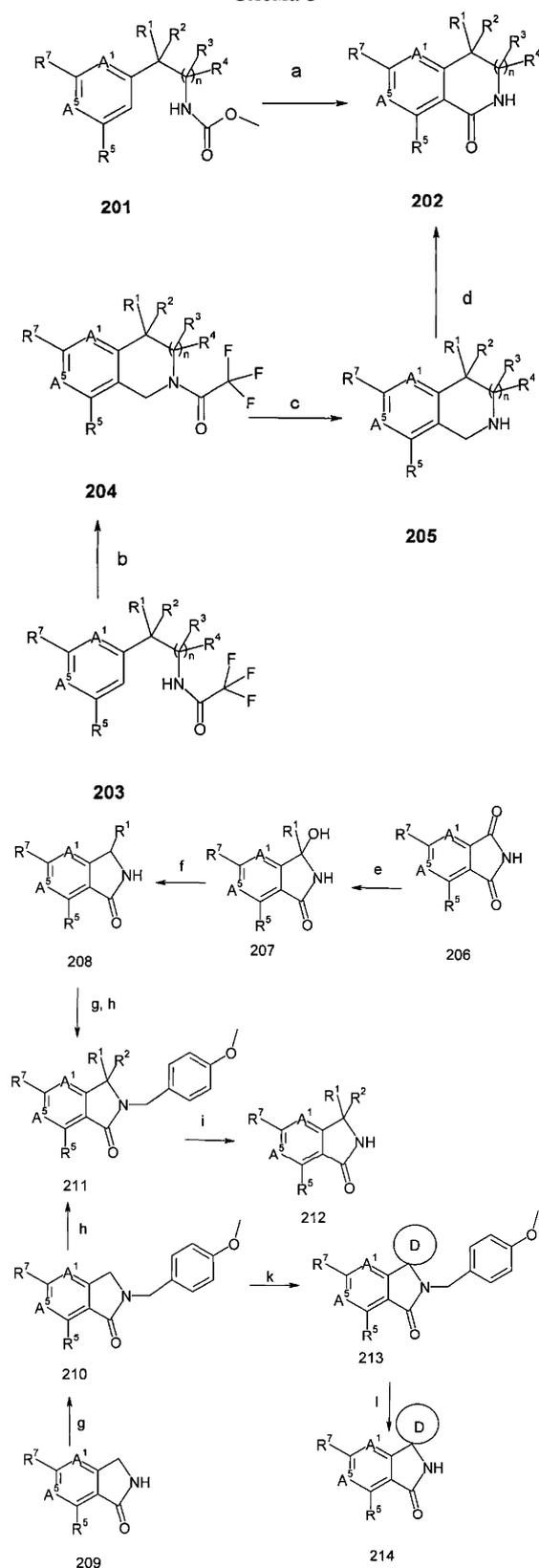
Гетероарилгалогениды 101 (схема 2e) подвергают взаимодействию с борновыми кислотами или сложными эфирами 102, используя условия Сузуки, как описано выше, с получением аддуктов 103 (стадия a). Фенолы 104 подвергают взаимодействию со спиртами 105 в условиях Мицунобу, например, с трифенилфосфином и ди-трет-бутил-, диизопропил-, диэтил-азодикарбоксилатом или ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилатом в качестве реагентов, в растворителях, таких как толуол, дихлорметан или тетрагидрофуран, предпочтительно при температуре окружающей среды с получением аддуктов 106 (стадия b). Соединения 106 могут быть преобразованы путем дополнительных стандартных модификаций в синтоны 107 (стадия c).

Схема 2е



Карбаматы 201 (схема 3) подвергают взаимодействию с полифосфорной кислотой при повышенной температуре (например, 100-180°C) с образованием производных 3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она 202 (стадия а). Трифторацетамиды 203 могут быть циклизированы с образованием 1-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,2,2-трифторэтановых соединений 204 путем обработки параформальдегидом в смеси концентрированной серной кислоты и уксусной кислоты, предпочтительно приблизительно при комнатной температуре (стадия б). В результате удаления трифторацетильной группы путем обработки, например, гидроксидом калия в растворителе, таком как этанол, при температурах приблизительно при комнатной температуре получают тетрагидроизохинолиновые соединения 205 (стадия с). В результате окисления тетрагидроизохинолиновых соединений 205, например йодозобензолом и бромидом калия, предпочтительно в воде, получают 3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-оновые соединения 202 (стадия d). В результате взаимодействия изоиндол-1,3-дионового соединения 206 с реагентом Гриньяра R^1MgX в растворителе, таком как ТГФ, предпочтительно при температуре около 0°C получают аддукты 207 (стадия e). В результате последующей обработки триэтилсиланом и эфиром трифторбора в растворителе, таком как дихлорметан, и в температурном диапазоне, предпочтительно составляющем от -25°C до КТ, получают изоиндолоновые соединения 208 (стадия f). В результате введения метоксибензильной защитной группы в изоиндолоновые соединения 209 (например, путем обработки бис-(триметилсилил)амидом натрия и 1-бромметил-4-метоксибензолом в ТГФ при температуре от 0°C до КТ) получают защищенные соединения 210 (стадия g); таким же путем метоксибензильную защитную группу можно вводить в соединения 208. В результате обработки соединений 208, несущих дополнительную метоксибензильную защитную группу, или соединений 210, основанием, таким как гидрид натрия, в растворителе, таком как ТГФ, а затем алкилгалогенидом, мезилатом или тозилатом, предпочтительно при температуре от КТ до температуры образования флегмы растворителя получают соединения 211, имеющие структурно различающиеся или структурно идентичные группы R^1 и R^2 (стадия h). Альтернативно, в результате обработки соединений 208, несущих дополнительную метоксибензильную защитную группу, или соединений 210, основанием, таким как NaH, LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, а затем одним или последовательно двумя различными алкилгалогенидами, мезилатами или тозилатами, предпочтительно при температуре от -78°C до температуры образования флегмы растворителя получают соединения 211, имеющие структурно различающиеся или структурно идентичные группы R^1 и R^2 (стадия h). В результате удаления защитной группы, например, путем обработки трифторуксусной кислотой при повышенной температуре, получают изоиндолоновые соединения 212 (стадия i). В результате обработки соединений 210 основанием, таким как гидрид натрия, в растворителе, таком как ТГФ, а затем альфа-, омега ди-галогеналканом или ди-галогенгетероалканом, таким как, например, 1,2-дибромэтан, предпочтительно при температуре от КТ до температуры образования флегмы растворителя, получают спиросоединения 213 (стадия k), и после последующего удаления защитной группы спиросоединения 214 (стадия l).

Схема 3

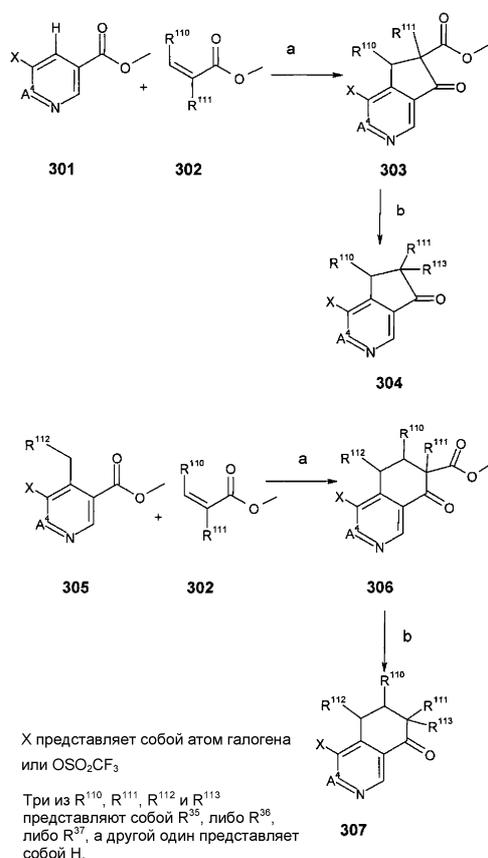


(D) представляет собой замещенный циклоалкил или замещенный гетероциклоалкил, образованный R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, где замещенный циклоалкил и замещенный гетероциклоалкил замещены R^{22} , R^{23} и R^{24} .

Соединения 301 или 305 5-галоген-никотиновой кислоты или пиридазинкарбоновой кислоты (схема 4a) подвергают взаимодействию с соединениями 302, представляющими собой сложные эфиры акриловой кислоты, после депротонирования основанием, таким как LDA или LiHMDS, в растворителях, таких

как ТГФ, предпочтительно при температуре около -78°C с получением циклических бета-кетоэфирных соединений 303 и 306 (стадия а). Сложноэфирные соединения 303 или 306, в которых $\text{R}^{111} = \text{H}$, можно обработать основанием, таким как NaH , LDA или LiHMDS , в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением алкил- или циклоалкилгалогенида, мезилата или тозилата, либо, например, *N*-галогенбензолсульфонамида, взаимодействие предпочтительно проводят при температуре от -78°C до комнатной температуры с получением сложноэфирных соединений 303 или 306, несущих заместитель R^{111} , отличающийся от H . Обработка бета-кетоэфирных соединений 303 или 306 водной кислотой, предпочтительно при кипячении с обратным холодильником, вызывает гидролиз сложного эфира, и в результате последующего декарбоксилирования получают кетоны 304 и 307 (стадия б). Кетоны 304 и 307, в которых $\text{R}^{111} = \text{H}$ и $\text{R}^{113} = \text{H}$, можно обработать основанием, таким как NaH , LDA или LiHMDS , в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим добавлением алкил- или циклоалкилгалогенидов, мезилатов или тозилатов, либо, например, *N*-галогенбензолсульфонамида, взаимодействие предпочтительно проводят при температуре от -78°C до комнатной температуры с получением кетонов 304 и 307, несущих по меньшей мере один из заместителей R^{111} или R^{113} , отличающийся от H . Необязательно кетоны 304 и 307 могут быть преобразованы в соответствующие имины (например, с *N*-бутиламином путем использования катализатора, такого как толуолсульфоновая кислота или пиридиния пара-толуолсульфонат, в растворителе, таком как этанол, предпочтительно при кипячении с обратным холодильником); такие имины, где $\text{R}^{111} = \text{H}$, можно подвергать взаимодействию, например, с *N*-фторбензолсульфонимидом, используя 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 фторзаместители, и после гидролиза имиона (например, соляной кислотой в ацетонитриле) кетонов 304 и 307, в которых $\text{R}^{111} = \text{F}$. Кетоны 304 и 307 могут функционировать в качестве соединений 2 (схема 1) или могут быть преобразованы в различные соединения 2 (схема 1) путем дополнительной структурной модификации, используя способы, известные в данной области техники, такие как, например, восстановление функциональной кетогруппы до гидроксигруппы реагентом, таким как боргидрид натрия в метаноле, или восстановление кетогруппы до первичной или вторичной функциональной аминогруппы путем восстановительного аминирования, например, путем взаимодействия с амином и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в метаноле.

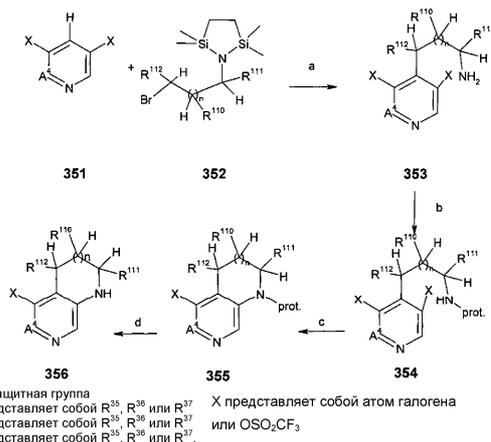
Схема 4а



Дигалогенпиридиновые или пиридазиновые соединения 351 (схема 4b) подвергают взаимодействию с бром-тетраметил-азадисилолидиновыми реагентами 352 после депротонирования диизопропиламидом лития в растворителях, таких как тетрагидрофуран, при температуре от -78°C до 0°C с получением аминоалкил-замещенных пиридинов или пиридазинов 353 (стадия а). После присоединения защитной

группы на соединения 353 (например, путем введения ВОС- или SES-защитной группы путем взаимодействия с BOC_2O или 2-триметилсиланил-этансульфонилхлоридом, триэтиламино, ДМФ при температуре около 0°C) в результате обработки amino-защищенных пиридиновых или пиридазиновых соединений 354 основанием, таким как карбонат калия, в растворителе, таком как толуол, и в присутствии катализатора, такого как тетракис-(трифенилфосфин)палладий, при температурах около 100°C получают бициклические соединения 355, все еще несущие защитную группу (стадия b, c). Затем в результате стандартного удаления ВОС или использования гидрата тетрабутиламмония фторида, ацетонитрила, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до температуры образования флегмы ацетонитрила получают бициклические соединения 356 (стадия d). Аминосоединения 356 могут функционировать в качестве соединений 2 (схема 1), либо как таковых, либо после дополнительной структурной модификации способами, хорошо известными в данной области техники.

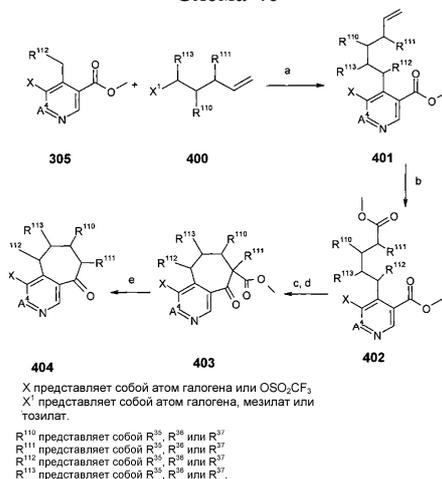
Схема 4b



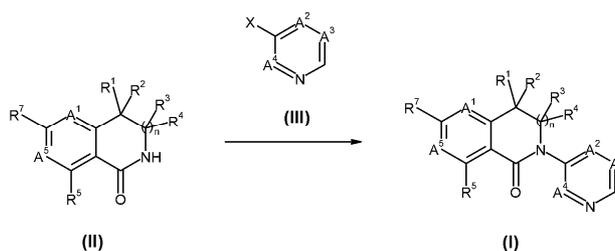
Соединения 305 5-галоген-никотиновой кислоты (схема 4c) подвергают взаимодействию с алкеновыми соединениями 400 после депротонирования основанием, таким как LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ТГФ, предпочтительно при температуре около -78°C с получением алкенов 401 (стадия a). Диэфирные соединения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

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

Схема 4c



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



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

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

Объектом настоящего изобретения также является применение соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, в качестве терапевтически активного вещества.

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

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

Раскрыто применение соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для лечения или профилактики диабетической нефропатии.

Раскрыто применение соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для лечения или профилактики фиброза почки или сердца.

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

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

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

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

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

Раскрыто применение соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики диабетической нефропатии.

Раскрыто применение соединения в соответствии с формулой (I), раскрытого в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики фиброза почки или сердца.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Методы анализа.

В данном изобретении авторы изобретения идентифицировали применение линии клеток G-402 в качестве клетки-хозяина для эктопической экспрессии (транзитной или стабильной) ферментов семейства CYP11. В частности, авторы изобретения разработали стабильные клетки G-402, эктопически экспрессирующие ферментативную активность CYP11B1 человека, CYP11B2 человека, CYP11A1 человека, CYP11B1 яванского макака или CYP11B2 яванского макака. Важно, что идентифицированная линия клеток G-402 экспрессирует кофакторы (адренодоксин и адренодоксин-редуктазу), важные для 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 (ОРС) 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, получены, как описано выше, и поддерживались в модифицированной среде McCoys 5a, № по каталогу ATCC 30-2007, содержащей 10% фетальную сыворотку телят (ФСТ) и 400 мкг/мл G418 (гентамицин) 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 фирмы CisBio, с помощью которых определяют 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 A представляет собой максимальное значение y, B представляет собой коэффициент EC₅₀, опре-

деленный с использованием программы XLFit, C представляет собой минимальное значение y , и D представляет собой значение наклона.

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

Значения EC_{50} для соединений, заявленных в данном изобретении, тестировали с помощью раскрытой системы анализа на основе G402. Ферментативную активность Cyp11B2 тестировали в присутствии 1 мкМ дезоксикортикостерона и варьирующих количеств ингибиторов; ферментативную активность Cyp11B1 тестировали в присутствии 1 мкМ дезоксикортизола и варьирующих количеств ингибиторов.

Пример	EC_{50}	EC_{50}
	CYP11B2 человека мкМ	CYP11B1 человека мкМ
1	0,0860	4,6072
2	0,4421	7,3919
3	0,0965	3,7211
4	0,0671	1,2377
5	0,0925	4,2705
6	0,0300	1,2079
7	0,0779	0,7042
8	0,0449	0,8072
9	0,1170	4,7416

Пример	EC_{50}	EC_{50}
	CYP11B2 человека мкМ	CYP11B1 человека мкМ
10	0,0260	0,8220
11	0,0127	0,2566
12	0,0357	0,1177
13	0,0543	0,8652
14	0,0550	1,0961
15	0,0682	0,9130
16	0,0193	0,1262
17	0,5967	14,0208
18	0,0586	0,5071

035454

19	0,0603	0,1984
20	0,0859	1,0495
21	0,0415	0,2632
22	0,0557	0,5168
23	0,0640	0,5714
24	0,0056	0,0214
25	0,4010	
26	0,3214	8,1518
27	0,0753	0,7309
37	0,0092	0,1494
38	1,0661	8,3906
39	1,0940	10,0398
40	1,6796	10,4624
41	3,7521	6,0795
42	0,3269	7,8639
43	0,3724	
44	5,9322	16,9135
45	0,2953	

28	0,1035	0,7566
29	0,3184	12,9186
30	0,7512	2,0686
31	0,0502	0,3283
32	0,0468	0,5139
33	0,2100	0,4847
34	0,0316	0,2873
35	0,0188	0,1462
36	0,0140	0,1881
46	0,6978	13,8752
47	1,0252	23,2395
48	0,1413	1,1052
49	0,0496	0,1880
50	1,5035	
51	2,6789	
52	0,3822	2,4620
53	0,1204	10,7585
54	0,2121	

035454

55	0,3429	9,8504
56	0,2968	13,7841
57	1,2847	7,9991
58	2,0592	
59	0,0081	0,1354
60	0,0707	0,7938
61	2,8309	
62	0,9355	
63	0,4479	4,4257
73	0,0135	0,2514
74	0,4490	
75	0,1657	2,7583
76	0,4921	13,8461
77	0,6653	12,7918
78	0,7612	1,4503
79	0,0051	0,0340
80	0,0047	0,0581
81	0,1781	2,3633

64	0,1268	6,3126
65	0,0973	2,3468
66	0,0069	0,0697
67	0,1021	1,2006
68	0,0067	0,1566
69	0,1537	7,5432
70	0,4595	0,3919
71	0,0902	1,5795
72	0,5883	16,4938
82	0,0789	0,5968
83	0,5896	15,7133
84	0,2251	4,8264
85	0,0596	2,8554
86	0,3767	7,7744
87	0,2507	9,3698
88	0,7614	
89	0,2715	16,8487
90	1,2312	

035454

91	0,3949	
92	0,2682	11,3701
93	0,7752	14,0060
94	2,0631	
95	0,3272	10,2668
96	0,0458	0,5326
97	0,0169	0,2202
98	0,2274	6,8266
99	0,9008	7,2722
109	0,2288	1,3489
110	0,1845	1,2775
111	0,0642	0,9228
112	0,6742	11,9975
113	0,3419	1,3593
114	0,4240	12,7810
115	0,6825	13,5418
116	0,1322	5,1321
117	0,1267	0,8941

100	0,0172	0,4853
101	0,1042	3,5415
102	1,5376	
103	0,5639	10,9865
104	2,3394	59,7842
105	0,3817	4,4881
106	0,5158	8,5638
107	0,0635	0,7696
108	0,1626	9,7819
118	0,1229	1,2484
119	0,7219	
120	0,0247	0,2073
121	0,0071	0,0390
122	0,0423	0,1802
123	0,1220	7,7317
124	1,0695	0,2249
125	0,1213	3,3410
126	0,0379	3,5625

035454

127	0,0545	0,2657
128	0,1077	4,2761
129	0,0636	3,1638
130	0,0155	0,2398
131	0,0119	0,2635
132	0,0378	0,5266
133	0,0986	1,3716
134	0,0186	0,4243
135	0,0931	0,5232
145	1,4972	1,8956
146	0,0398	0,1142
147	0,0367	0,2470
148	0,0451	0,1391
149	0,1262	1,9169
150	0,2266	5,3241
151	0,1005	3,9244
152	0,2946	11,5673
153	0,3021	14,9952

136	0,1022	2,6575
137	0,0101	0,1082
138	0,0162	0,1928
139	0,9532	11,1720
140	0,0118	0,0704
141	0,0405	1,3088
142	0,0802	0,9809
143	0,2579	4,4495
144	0,0237	0,1400
154	0,0747	0,1929
155	0,1315	4,0942
156	0,0439	0,3369
157	0,3520	11,1514
158	0,1823	6,0298
159	0,2090	4,4617
160	0,0361	0,4182
161	0,1014	0,3410
162	0,1866	2,0029

035454

163	0,2155	3,3596
164	0,1409	0,8618
165	0,0035	0,0604
166	0,0141	0,0963
167	0,0479	0,1681
168	0,0034	0,0475
169	0,0052	0,0381
170	0,0035	0,0146
171	0,0172	0,0889
181	0,2168	1,9663
182	0,0275	0,3060
183	0,0299	0,3853
184	0,0177	0,2712
185	0,0660	0,6732
186	0,0232	0,2107
187	0,1368	2,2324
188	0,2275	4,1486
189	0,0553	0,7099

172	0,0223	0,1441
173	0,3340	12,2938
174	0,0258	0,2112
175	0,1051	0,6564
176	0,0098	0,0578
177	0,4116	6,3108
178	0,0542	0,4797
179	0,6196	7,7205
180	0,1233	0,8017
190	0,3279	7,3219
191	0,3944	8,5507
192	2,2023	10,3297
193	0,0201	0,2168
194	0,0203	0,2243
195	0,0373	0,4865
196	0,1775	1,0297
197	0,0468	0,5554
198	2,4539	0,9902

035454

199	0,1037	0,2818
200	0,0325	0,3146
201	0,0304	0,2932
202	0,0653	0,4734
203	0,0224	0,2123
204	0,0408	0,9002
205	0,0005	0,0006
206	0,0017	0,0068
207	0,0028	0,0182
217	0,0920	0,8026
218	1,5500	14,2551
219	2,2159	17,5743
220	1,0754	
221	2,1615	10,1235
222	0,0803	0,3426
223	0,1155	1,4171
224	0,0372	0,2932
225	2,5506	

208	0,0021	0,0189
209	0,0009	0,0147
210	0,0186	0,1298
211	0,0044	0,0532
212	0,0084	0,0816
213	0,0391	0,2781
214	0,0636	0,3003
215	0,0296	0,1368
216	0,0381	0,3639
226	0,0534	3,4026
227	4,2089	
228	0,2634	12,3727
229	0,2038	0,7447
230	0,0070	0,1495
231	0,0233	0,4686
232	0,0266	1,3509
233	0,2705	21,5699
234	0,0445	1,5779

035454

235	0,0227	0,2211
236	0,1334	4,3865
237	0,2044	3,6068
238	0,1044	5,9872
239	0,0105	0,0900
240	0,1148	3,2729
241	0,5820	
242	0,0256	0,2062
243	0,2678	3,3424

253	0,5808	10,0383
254	2,1317	32,5224
255	2,8003	7,6090
256	0,7744	
257	0,0113	0,0954
258	0,0037	0,0418
259	0,0122	0,0738
260	0,4711	0,3450
261	0,0267	0,1052

244	1,8627	4,6905
245	0,0011	0,0257
246	0,1023	0,5463
247	4,5758	7,4708
248		2,6463
249	3,2181	7,6048
250	4,4379	12,3402
251	5,8839	15,8337
252	0,2721	9,7643
262	0,0141	0,3002
263	0,4910	4,9268
264	0,8428	4,1868
265	0,4373	5,0201
266	0,0444	0,2756
267	1,6052	11,2653
268	1,6485	14,1758
269	0,0462	0,4253
270	0,0063	0,0279

035454

271	0,0248	0,2512
272	0,0604	0,2099
273	0,0640	0,4487
274	0,1275	1,0511
275	0,7311	7,8164
276	0,2837	2,0297
277	0,0641	0,1634
278	0,0061	0,0344
279	0,6004	11,1051
288	0,539	8,8668
289	0,0706	0,1856
290	0,1012	3,91
291	0,0032	0,1218
292	0,5152	36,2254
293	0,0164	0,2848
294	0,2042	9,8508
295	0,0488	0,8488
296	0,1316	4,4957

280	1,7985	
281	0,0004	0,003
282	0,0429	0,4748
283	0,0667	0,6328
284	0,0205	0,2494
285	0,0076	0,3556
286	0,2655	3,0382
287	0,5546	6,4082
297	0,2072	12,784
298	0,1747	13,7042
299	0,7869	48,5358
300	0,2161	14,2793
301	0,1606	32,5099
302	0,0932	5,1857
303	0,0936	12,5809
304	0,0024	0,0781
305	0,0054	0,8598

035454

306	0,0058	0,1138
307	0,3892	15,4452
308	0,3805	26,3474
309	0,016	2,4468
310	0,0165	3,9684
311	0,8134	6,4778
312	0,0482	4,008
313	0,1184	3,5436
314	0,0282	5,2254
324	2,8107	
325	0,0592	4,4874
326	1,8693	6,6127
327	1,3648	10,6987
328	0,1731	18,44
329	6,0154	11,9661
330	>30	
331	4,3466	35,0631
332	14,7777	

315	1,0508	31,0217
316	0,0402	1,831
317	0,1088	2,6377
318	>30	
319	0,1089	5,1301
320	8,0313	
321	0,0556	3,995
322	5,1407	39,6231
323	0,0442	2,3486
333	0,0958	5,2386
334	0,3831	34,5562
335	13,8179	
336	0,9489	29,9696
337	24,2997	
338	>30	
339	0,0545	7,9851
340	0,0883	14,1639
341	0,0321	1,6765

035454

342	0,0151	0,0947
343	0,1338	4,688
344	0,0312	1,5032
345	0,0494	2,003
346	0,0263	2,571
347	0,162	22,9422
348	2,8265	36,9471
349	0,9822	15,1179
350	0,0594	3,6822
360	0,8527	16,1218
361	0,0656	9,4139
362	0,0532	6,0869
363	0,1707	2,3291
364	0,1303	5,5675
365	0,3368	15,9004
366	0,0044	0,082
367	0,0621	5,2403
368	0,0121	0,7227

351	3,6617	
352	0,0965	39,4185
353	0,3963	16,1819
354	0,0122	0,3454
355	0,0153	8,1702
356	2,0005	0,7368
357	0,0982	3,224
358	0,005	0,4326
359	0,006	0,4113
369	0,0403	12,4126
370	0,1955	
371	4,2585	
372	0,1	22,847
373	>30	
374	0,3541	
375	5,6207	
376	0,026	7,9592
377	0,0034	0,4478

035454

378	0,2125	14,6493
379	0,0258	0,3698
380	0,0366	2,4244
381	0,0034	0,1379
382	0,0339	1,5202
383	0,021	0,7714
384	0,024	3,1595
385	0,8927	
386	0,006	0,4181
396	0,2065	5,251
397	0,2819	7,9485
398	0,2809	2,3021
399	0,3133	11,2522
400	0,0589	2,7442
401	0,3602	9,105
402	0,0342	2,2146
403	0,0317	1,9302
404	0,2977	5,4805

387	0,0922	2,8398
388	0,2717	3,9689
389	0,1154	2,9541
390	0,3159	5,4731
391	0,0297	1,452
392	0,0092	0,3266
393	0,2654	8,4296
394	0,0456	2,924
395	0,008	0,679
405	0,5464	35,1743
406	0,1651	3,1455
407	0,9865	20,6904
408	0,9228	14,2627
409	0,0069	0,4291
410	0,0165	1,7304
411	0,0196	0,772
412	0,0466	1,6678
413	0,0207	0,8128

035454

414	0,0302	2,0382
415	0,0055	0,4838
416	0,006	0,7234
417	0,2243	9,0943
418	0,004	0,062
419	0,0091	0,122
420	0,0274	0,281
421	0,0007	0,0324
422	0,1544	11,0996
432	0,0222	1,4548
433	0,0143	1,313
434	0,0066	0,2277
435	0,0088	0,256
436	0,0058	0,1582
437	0,0776	1,6426
438	0,0038	0,202
439	0,1189	6,9015
440	0,0176	1,2703

423	0,0637	1,0188
424	0,0062	0,1405
425	0,0562	1,2703
426	0,0121	0,5715
427	0,0024	0,0472
428	0,02	0,1054
429	0,0043	0,0577
430	0,0069	0,7375
431	0,0444	0,9117
441	0,0166	0,9878
442	0,0056	0,4274
443	0,009	1,175
444	0,0084	0,5143
445	0,0074	0,9144
446	0,1852	0,2628
447	0,0019	0,2332
448	0,0212	1,9778
449	0,0028	0,2347

450	0,1219	20,1047
451	0,0389	5,3319
452	0,0268	1,7391
453	0,0051	0,8761
454	0,0066	0,062
455	0,0086	0,7169
456	0,0012	0,1056
457	0,0018	0,2975
458	0,0017	0,3511
468	0,0528	2,6647

459	0,0056	0,5941
460	0,0123	0,5161
461	0,004	0,3608
462	0,0326	0,7196
463	0,0471	0,9322
464	0,0028	1,6504
465	0,0669	2,2689
466	0,4666	21,2595
467	0,0288	2,1821

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в настоящем изобретении, имеют значения EC_{50} (СУР11В2), составляющие от 0,000001 до 1000 мкМ, конкретные соединения имеют значения EC_{50} (СУР11В2), составляющие от 0,00005 до 500 мкМ, дополнительные конкретные соединения имеют значения EC_{50} (СУР11В2), составляющие от 0,0005 до 50 мкМ, более конкретные соединения имеют значения EC_{50} (СУР11В2), 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, солиобилизаторы, вещества, увеличивающие вязкость, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, корригенты, соли для варьирования осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они могут также дополнительно содержать другие терапевтически ценные вещества.

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.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно применять для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных альдостероном.

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

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно применять для лечения или профилактики сердечно-сосудистых состояний (включая гипертензию и сердечную недостаточность), сосудистых состояний, эндотелиальной дисфункции, барорецепторной дисфункции, почечных состояний, печеночных состояний, фибротических заболеваний, воспалительных состояний, ретинопатии, нейропатии (такой как периферическая нейропатия), боли, инсулинопатии, отека, отежных состояний, депрессии и тому подобного.

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

Почечные состояния включают острую и хроническую почечную недостаточность, нефропатию, почечное заболевание конечной стадии, диабетическую нефропатию, сниженный клиренс креатинина, сниженную 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, мембранопротрофиеративный, мембранозный гломерулонефрит минимальных изменений), волчаночный нефрит, неиммунные аномалии базальной мембраны (такие как синдром Альпорта), фиброз и гломерулосклероз почки (такой как узелковый или общий и фокально-сегментарный гломерулосклероз).

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

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

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

Боль включает, но не ограничена ею, острую боль, хроническую боль (например, артралгию) и тому подобное.

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

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

Фибротические заболевания включают, но не ограничены ими, фиброз миокарда и интраклеточный

фиброз, ренальный интерстициальный фиброз и фиброз печени.

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

В другом воплощении изобретения сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

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

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

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

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

В другом воплощении изобретения сердечно-сосудистое состояние представляет собой удар.

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

В другом воплощении изобретения почечное состояние представляет собой нефропатию.

В другом воплощении изобретения почечное состояние представляет собой аутоиммунный гломерулонефрит.

В другом воплощении изобретения хроническое заболевание почек представляет собой диабетическую нефропатию.

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

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно применять для лечения или профилактики сахарного диабета типа II.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно применять для лечения или профилактики сахарного диабета типа I.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно применять для лечения или профилактики диабетической ретинопатии.

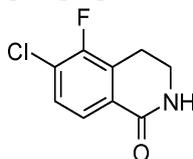
Далее изобретение проиллюстрировано примерами, не имеющими ограничивающего характера.

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

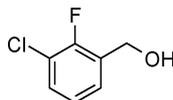
Описание примеров осуществления изобретения

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

Промежуточное соединение А-1. 6-Хлор-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

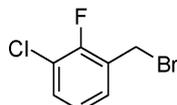


[A] (3-Хлор-2-фторфенил)метанол



К раствору 2-фтор-3-хлорбензальдегида (4,74 г, 30 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaBH_4 (1,48 г, 40 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего разбавляли ДХМ. Органический слой промывали водой и рассолом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта без дополнительной очистки (4,8 г, 100%). МС: 161,0 (M+H)⁺.

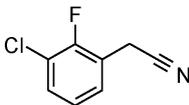
[B] 1-Бромметил-3-хлор-2-фторбензол



К раствору (3-хлор-2-фторфенил)метанола (3,2 г, 20 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям

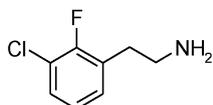
PBr₃ (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 1 ч, после чего гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта без дополнительной очистки (4,1 г, 92%). МС: 223,2 (М+Н)⁺.

[C] (3-Хлор-2-фторфенил)ацетонитрил



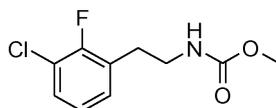
К раствору 1-хлор-3-бромметил-2-фторбензола (2,22 г, 10 ммоль) в CH₃CN (30 мл) добавляли триметилсилилцианид (1,5 мл) и TBAF (1 М в ТГФ, 12 ммоль, 12 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при температуре образования флегмы в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Затем органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (1,48 г, 88%). МС: 170,1 (М+Н)⁺.

[D] 2-(3-Хлор-2-фторфенил)этиламин



К раствору (3-хлор-2-фторфенил)ацетонитрила (1,48 г, 8,8 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли по каплям раствор борана (20 мл, 1 М в ТГФ). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при температуре образования флегмы в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли MeOH, и смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 30 мин. После удаления летучих веществ при пониженном давлении был получен желаемый продукт, указанный в заголовке (1,30 г, 90%), в виде масла. МС: 174,0 (М+Н)⁺.

[E] [2-(3-Хлор-2-фторфенил)этиламин]карбаминовой кислоты метиловый эфир



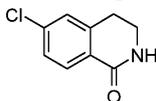
К раствору 2-(3-хлор-2-фторфенил)этиламина (1,30 г, 7,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл) добавляли по каплям метилхлорформиат (1,04 г, 11 ммоль) и Et₃N при 5°C при энергичном перемешивании. Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь налили в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×25 мл). Органическую фазу промывали H₂O (2×25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением конечного продукта без очистки (1,78 г, 98%). МС: 232,1 (М+Н)⁺.

[F] 6-Хлор-5-фтор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

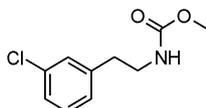


[2-(3-Хлор-2-фторфенил)этиламин]карбаминовой кислоты метиловый эфир (890 мг, 3,85 ммоль) и полифосфорную кислоту (15 мл) добавляли в круглодонную колбу на 1 л, оборудованную магнитной мешалкой и обратным холодильником. Реакционную смесь нагревали в масляной бане при 140-160°C в течение 2 ч, поддерживая при этом энергичное перемешивание. Затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и налили в H₂O (100 мл). После экстракции EtOAc органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением желтоватого масла, которое кристаллизовали из Et₂O с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (30 мг, 4%). МС: 200,1 (М+Н)⁺.

Промежуточное соединение А-2. 6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

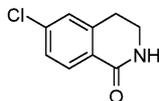


[A] [2-(3-Хлорфенил)этил]карбаминовой кислоты метиловый эфир



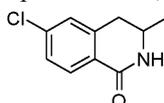
При 0°C метилхлорформиат (4,6 г, 48 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(3-хлорфенил)этиламина (5,0 г, 32 ммоль) и Et₃N (6,4 г, 64 ммоль) в ДХМ (100 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Органический слой промывали водой (3×30 мл), 1н. HCl (20 мл) и рассолом (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. После высушивания в вакууме получили соединение, указанное в заголовке (6,49 г, 95%), в виде белого твердого вещества. МС: 214,1 (M+H⁺).

[В] 6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

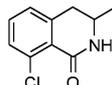


Под защитой N₂ смесь [2-(3-хлорфенил)этил]карбаминовой кислоты метилового эфира (5,0 г, 23,4 ммоль) и ПФК (полифосфорной кислоты) (20 г) в круглодонной колбе на 250 мл энергично перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали ледяной водой и водным раствором аммиака для доведения pH до 8. Затем смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После удаления растворителя при пониженном давлении полученный сырой продукт дополнительно промывали этиловым эфиром с получением соединения, указанного в заголовке (1,66 г, 39%), в виде белого твердого вещества. МС: 182,0 (M+H⁺).

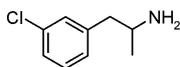
Промежуточное соединение А-3-1. 6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он



Промежуточное соединение А-3-2. 8-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

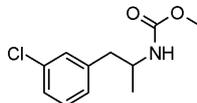


[А] 2-(3-Хлорфенил)-1-метилэтиламин



К раствору 3-хлорбензилмагния хлорида (0,1 моль) в безводном эфире (100 мл) (получен из 3-хлорбензилхлорида (16,1 г, 0,1 моль) и магниевой стружки (2,4 г, 0,1 моль) в безводном эфире (100 мл)) добавляли по каплям безводный ацетонитрил (4,1 г, 0,1 моль) при комнатной температуре. Когда реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, ее охлаждали до 0°C с последующим добавлением ТГФ (50 мл). Затем в описанную выше реакционную смесь осторожно добавляли алюмогидрид лития (4,2 г, 0,1 моль), и смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 3 ч. Для гашения реакционной смеси добавляли ледяную воду. После распределения между эфиром и H₂O отделенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем в результате разделения колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 180 г, 5% метанол в ДХМ) получили соединение, указанное в заголовке, в виде желтоватого масла (1,9 г, 11%). МС: 170,1 (M+H⁺).

[В] [2-(3-Хлорфенил)-1-метилэтил]карбаминовой кислоты метиловый эфир



При 0°C метилхлорформиат (0,67 г, 7,1 ммоль) добавляли по каплям к смеси 2-(3-хлорфенил)-1-метилэтиламина (1,0 г, 5,9 ммоль) и карбоната калия (1,63 г, 11,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования и выпаривания летучих веществ сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, 50% гексан в дихлорметане) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (1,2 г, 90%). МС: 228,1 (M+H⁺).

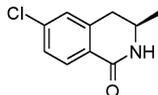
[С] 6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он и 8-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он



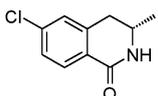
Под защитой N₂ смесь [2-(3-хлорфенил)-1-метилэтил]карбаминовой кислоты метилового эфира (1,2 г, 5,3 ммоль) и ПФК (полифосфорной кислоты) (10 г) в круглодонной колбе на 100 мл перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали

ледяной водой и водным раствором аммиака для доведения pH до 8. Затем смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт дополнительно промывали эфиром с получением 6-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (0,27 г, 26%) (промежуточное соединение А-3-1) в виде белого твердого вещества. МС: 196,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Эфирный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией с получением 8-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (промежуточное соединение А-3-2) (54 мг, 5,2%) в виде белого твердого вещества. МС: 196,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-3-1а. (R)-6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

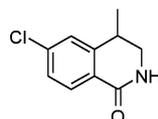


Промежуточное соединение А-3-1b. (R)-6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

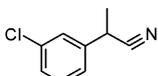


В результате хирального разделения 6-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она с помощью ВЭЖХ (0,4 г, 2,05 ммоль, промежуточное соединение А-3-1) получили оба соединения: (R)-6-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он (0,15 г, 37,5%) и (R)-6-хлор-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он (0,12 г, 30%) в виде белых твердых веществ. МС: 196,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

6-Хлор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

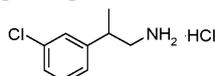


[А] 2-(3-Хлорфенил)пропионитрил



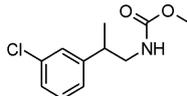
К раствору 3-хлорбензилнитрила (15,2 г, 0,1 моль) в ТГФ (300 мл) добавляли по каплям бис-(триметилдсилил)амид лития (100 мл, 1 М в ТГФ, 0,1 моль) при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 1 ч добавляли по каплям йодметан (14,2 г, 0,1 моль). После дополнительного перемешивания при -78°C в течение 1 ч и последующего подогрева до комнатной температуры в течение 2 ч реакционную смесь гасили водой и экстрагировали эфиром. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем в результате разделения колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 180 г, от 1 до 4% эфир в гексане) получили соединение, указанное в заголовке, в виде масла (7,3 г, 44%).

[В] 2-(3-Хлорфенил)пропиламина гидрохлорид



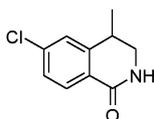
К раствору 2-(3-хлорфенил)пропионитрила (5,0 г, 30,2 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (45 мл, 45,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляли этанол (10 мл); после перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин добавляли раствор HCl в эфире (2 М, 12,5 мл). После перемешивания еще в течение 1 ч добавляли воду, чтобы вызвать осаждение продукта. Белое твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (3,6 г, 70%). МС (для свободного амина): 170,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[С] [2-(3-Хлорфенил)пропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир



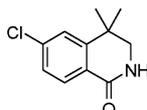
К раствору 2-(3-хлорфенил)этиламина гидрохлорида (6,22 г, 30,2 ммоль) и Et_3N (6,1 г, 60,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям метилхлорформиат (4,28 г, 45 ммоль) при 0°C , и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь промывали водой (3×10 мл), 1н. HCl (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (5,5 г, 80%), в виде желтого масла. МС: 228,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[D] [6-Хлор-4-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

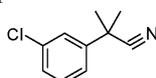


Под защитой N_2 смесь [2-(3-хлорфенил)пропил]карбаминовой кислоты метилового эфира (3,0 г, 13,2 ммоль) и ПФК (полифосфорной кислоты) (10 г) в колбе на 100 мл перемешивали при $120^\circ C$ в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали ледяной водой и водным раствором аммиака для доведения pH до 8. Смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся сырой продукт дополнительно промывали эфиром с получением соединения, указанного в заголовке (0,52 г, 20%), в виде белого твердого вещества. МС: 196,1 ($M+H^+$).

Промежуточное соединение А-5. 6-Хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

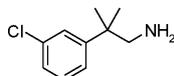


[А] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропионитрил



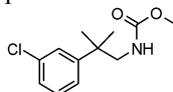
К раствору 3-хлорбензилнитрила (15,2 г, 0,1 моль) в ДМФ (100 мл) при $0^\circ C$ добавляли порциями гидрид натрия (6,0 г, 0,15 моль). После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 0,5 ч добавляли по каплям йодметан (14,2 г, 0,1 моль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 2 ч, после чего гасили водой. Смесь экстрагировали эфиром и H_2O , органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 180 г, от 1 до 4% эфир в гексане) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде масла (6,4 г, 36%).

[В] 2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропиламин



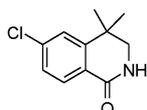
К раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропионитрила (6,4 г, 35,7 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (71,3 мл, 71,3 ммоль), и полученную в результате смесь нагревали до образования флегмы в течение 5 ч. После охлаждения до $0^\circ C$ водный раствор HCl (2 М, 10 мл) добавляли по каплям для гашения реакционной смеси. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением твердого остатка, который обрабатывали водным раствором аммиака (6 М в H_2O). После экстракции этилацетатом органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 180 г, 5% метанол в дихлорметане) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде масла (2,8 г, 43%). МС: 184,1 ($M+H^+$).

[С] [2-(3-Хлорфенил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метиловый эфир



К раствору 2-(3-хлорфенил)-2-метилпропиламина (1,4 г, 7,63 ммоль) и Et_3N (1,54 г, 15,26 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям метилхлорформиат (1,08 г, 11,4 ммоль) при $0^\circ C$. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь промывали водой (3×10 мл), 1н. HCl (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (1,84 г, 100%), в виде желтого масла. МС: 242,1 ($M+H^+$).

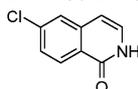
[D] 6-Хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он



Под защитой N_2 смесь [2-(3-хлорфенил)-2-метилпропил]карбаминовой кислоты метилового эфира (1,84 г, 7,63 ммоль) и ПФК (полифосфорной кислоты) (8 г) в круглодонной колбе на 100 мл перемешивали при $120^\circ C$ в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали ледяной водой и водным раствором аммиака для доведения pH до 8. После экстракции этилацетатом органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся сырой продукт дополнительно промывали эфиром с получением соединения,

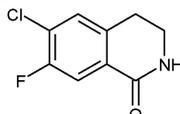
указанного в заголовке (0,32 г, 20%), в виде белого твердого вещества. МС: 210,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-6. 6-Хлор-2Н-изохинолин-1-он

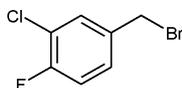


Смесь 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (181,5 мг, 1 ммоль, промежуточное соединение А-2) и DDQ (227 мг, 1 ммоль) в диоксане (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (108 мг, 60%), в виде белого твердого вещества. МС: 180,0 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-7. 6-Хлор-7-фтор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

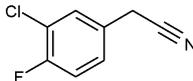


[А] 4-Бромметил-2-хлор-1-фторбензол



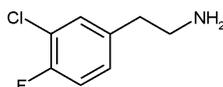
К раствору (3-хлор-4-фторфенил)метанола (4,3 г, 26,8 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли PBr₃ (1 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ее гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический раствор промывали водой, рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (3,7 г, 61,9%). Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[В] (3-Хлор-4-фторфенил)ацетонитрил



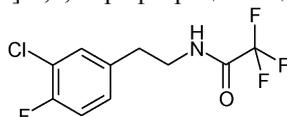
К раствору 4-бромметил-2-хлор-1-фторбензола (3,7 г, 16,5 ммоль) в CH₃CN (30 мл) добавляли триметилсилилцианид (2,1 мл) и TBAF (4,8 г, 18,4 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения смеси до комнатной температуры ее экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (1,7 г, 60,7%) в виде масла.

[С] 2-(3-Хлор-4-фторфенил)этиламин



К раствору (3-хлор-4-фторфенил)ацетонитрила (1 г, 5,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) медленно добавляли ВН₃-ТГФ (8,26 мл). После добавления реакционную смесь нагревали до образования флегмы в течение 3 ч. MeOH добавляли для гашения реакционной смеси, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт сначала растворяли в водном растворе HCl (30 мл), и примеси удаляли экстракцией EtOAc (2×30 мл). pH водного раствора доводили до 8, используя K₂CO₃, а затем смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Затем объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (570 мг, 55,8%), в виде масла.

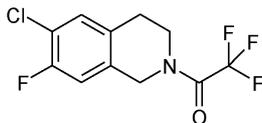
[D] N-[2-(3-Хлор-4-фторфенил)этил]-2,2,2-трифторацетамид



К раствору 2-(3-хлор-4-фторфенил)этиламина (570 мг, 3,3 ммоль) и Et₃N (1 мл) в CH₂Cl₂ (25 мл) добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (761 мг, 3,6 ммоль) при 5°C и при энергичном перемешивании. Затем раствору давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего его наливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Органический слой промывали H₂O (2×25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в ва-

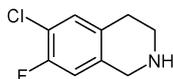
кууме с получением соединения, указанного в заголовке (700 мг, 78,6%), в виде белого твердого вещества. Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[E] 1-(6-Хлор-7-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон



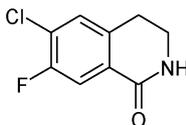
N-[2-(3-Хлор-4-фторфенил)этил]-2,2,2-трифторацетамид (400 мг, 1,48 ммоль) и параформальдегид (89 мг, 2,96 ммоль) последовательно добавляли при 0°C к раствору уксусной кислоты (3 мл) в серной кислоте (2 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 16 ч прозрачный бесцветный раствор наливали в ледяную воду (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл), и органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл), H₂O (2×25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, указанного в заголовке, вместе с региоизомером (400 мг) в виде белого твердого вещества.

[F] 6-Хлор-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



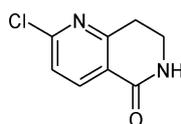
К раствору 1-(6-хлор-7-фтор-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанона (400 мг) в MeOH (15 мл) добавляли K₂CO₃ (572 мг, 4 ммоль) в H₂O (10 мл). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего ее подкисляли HCl (1н.) до pH 8. Затем смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали H₂O (2×25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, указанного в заголовке, вместе с региоизомером (170 мг). Затем в результате разделения препаративной ТСХ (30% EtOAc (ЭА) в петролейном эфире (ПЭ)) получили желаемое соединение, указанное в заголовке (130 мг), в виде белого твердого вещества.

[G] 6-Хлор-7-фтор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

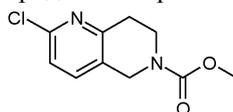


Смесь 6-хлор-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (130 мг, 0,7 ммоль), бромида калия (83,5 мг, 0,7 ммоль) и йодозобензола (0,46 г, 2,1 ммоль) в воде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Затем в результате разделения колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, 30% EtOAc в гексане) получили соединение, указанное в заголовке (58 мг, 41%), в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение А-8. 2-Хлор-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он

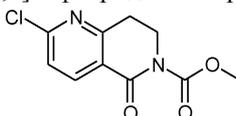


[А] 2-Хлор-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридине-6-карбоновой кислоты метиловый эфир



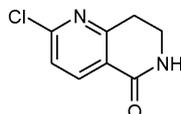
К раствору 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-[1,6]нафтиридина гидрохлорида (1,54 г, 7,5 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли Et₃N (3,1 мл, 22 ммоль). После добавления и перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением метилхлорформиата (0,85 мл, 11 ммоль). Затем полученной в результате реакционной смеси давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем ее промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Затем в результате разделения колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, 30% EtOAc в гексане) получили соединение, указанное в заголовке (1,53 г, 90%), в виде белого твердого вещества. МС: 227,3 (M+H⁺).

[В] 2-Хлор-5-оксо-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир



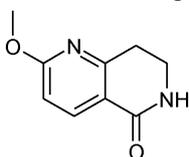
2-Хлор-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир (226,7 мг, 1 ммоль) растворяли в CCl_4 (3,57 мл) и MeCN (0,357 мл) при комнатной температуре, после чего добавляли NaIO_4 (0,643 г) в 1 мл H_2O с последующим добавлением гидрата RuCl_3 (62,2 мг). Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После разбавления ДХМ смесь фильтровали через целлит, и фильтрационный кек промывали три раза ДХМ. Объединенный органический раствор концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Затем в результате разделения колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, 20% EtOAc в гексане) получили соединение, указанное в заголовке (143 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. МС: 241,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[С] 2-Хлор-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он

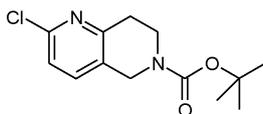


Смесь 2-хлор-5-оксо-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты метилового эфира (60 мг, 0,25 ммоль) и метилата натрия (40 мг, 0,75 ммоль) в 2 мл 1,4-диоксана подвергали микроволновой реакции при 110°C в течение 30 мин. После удаления 1,4-диоксана остаток растворяли в ДХМ, и раствор ДХМ промывали водой и рассолом. Затем органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Затем в результате разделения препаративной ТСХ (30% EtOAc в гексане) получили соединение, указанное в заголовке (28 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. МС: 183,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-9. 2-Метокси-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он

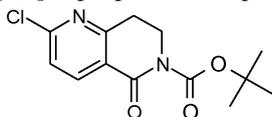


[А] 2-Хлор-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



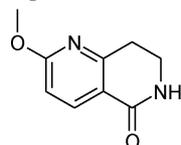
К раствору 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-[1,6]нафтиридина гидрохлорида (1,54 г, 7,5 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли Et_3N (2 мл, 15 ммоль). После добавления и перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением $(\text{Voc})_2\text{O}$ (1,88 г, 8,63 ммоль). Затем полученной в результате реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем ее промывали H_2O и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (1,87 г, 93%) в виде белого твердого вещества. МС: 269,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[В] 2-Хлор-5-оксо-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



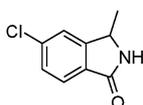
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений А-8 [В], использовали 2-хлор-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 283,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[С] 2-Метокси-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он

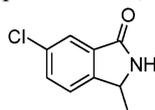


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений А-8[С], использовали 2-хлор-5-оксо-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 179,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-10. 5-Хлор-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



Промежуточное соединение А-11. 6-Хлор-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



[А] 5-Хлор-3-гидрокси-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он и 6-хлор-3-гидрокси-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



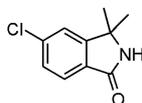
К раствору 5-хлоризоиндол-1,3-диона (3,63 г, 20 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли по каплям метилмагния хлорид (3 М в ТГФ, 20 мл) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, после чего ее гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. После экстракции ДХМ органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, содержащего смесь двух региоизомеров (3,95 г, 100%). МС: 198,1 (M+H⁺).

[В] 5-Хлор-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он и 6-хлор-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

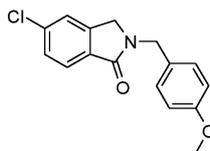


Под защитой N₂ триэтилсилан (23 г, 200 ммоль) и эфират трифторбора (8,51 г, 60 ммоль) последовательно добавляли при -15°C к смеси 5-хлор-3-гидрокси-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 6-хлор-3-гидрокси-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (3,95 г, 20 ммоль) в сухом ДХМ (100 мл). После этого реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (30 мл). Затем смесь экстрагировали ДХМ, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырой смеси продуктов. Два региоизомера разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединений, указанных в заголовке, 5-хлор-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (0,4 г, 11%) и 6-хлор-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (0,35 г, 9,6%) в виде белых твердых веществ. МС: 182,0 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-12. 5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

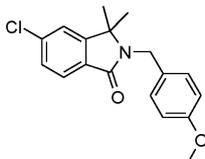


[А] 5-Хлор-2-(4-метоксибензил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он



бис-(Триметилсилил)амид натрия (2 мл, 2 М в ТГФ, 2 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к раствору 5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-она (0,34 г, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляли по каплям 1-бромметил-4-метоксибензол (0,52 г, 2,6 ммоль). Полученной в результате реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 48 ч, после чего ее гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. После экстракции EtOAc органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (0,6 г, 100%) в виде желтого масла. МС: 288,0 (M+H⁺). Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

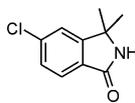
[В] 5-Хлор-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



К раствору 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она (0,6 г, 2,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,17 г, 4,2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли йодметан (0,60 г, 4,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь гасили рассолом и экстрагировали EtOAc. Затем органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который за-

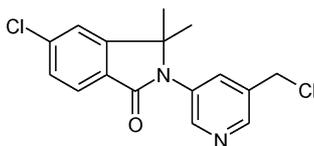
тем очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 14 г, от 5 до 20% этилацетат в ДХМ). Соединение, указанное в заголовке, было получено (0,38 г, 57%) в виде белого твердого вещества. МС: 316,2 (M+H⁺).

[C] 5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

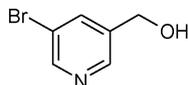


Раствор 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (0,38 г, 1,2 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) нагревали до образования флегмы в течение 20 ч. После удаления трифторуксусной кислоты при пониженном давлении сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 14 г, от 5 до 50% этилацетат в ДХМ) с получением соединения, указанного в заголовке (0,20 г, 85%), в виде белого твердого вещества. МС: 196,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-12-1. 5-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

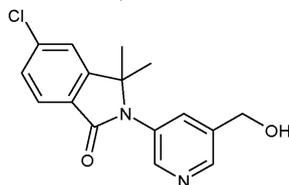


[A] (5-Бромпиридин-3-ил)метанол



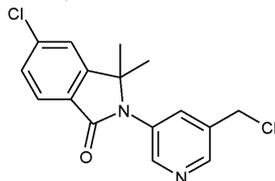
Боргидрид натрия (2,2 г, 59,1 ммоль) добавляли к суспензии 5-бромпиридин-3-карбальдегида (10,0 г, 53,7 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего ее гасили добавлением воды (5,0 мл). В результате выпаривания растворителя получили светло-желтоватое масло, которое повторно растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (9,6 г, 95%) в виде бесцветного масла. МС: 188,0 и 190,0 (M+H⁺).

[B] 5-Хлор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



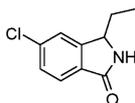
В герметичной пробирке на 25 мл (5-бромпиридин-3-ил)метанол (900 мг, 4,8 ммоль), 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12[C], 858 мг, 4,4 ммоль), CuI (200 мг, 1,1 ммоль), Cs₂CO₃ (3,0 г, 9,2 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0,4 мл, 3,2 ммоль) растворяли в диоксане (8,0 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 3 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×125 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 30-100% EtOAc-гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (1,2 г, 90%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 303,2 (M+H⁺).

[C] 5-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

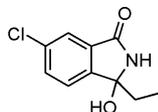
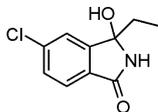


Тионилхлорид (1,4 мл, 19,0 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору 5-хлор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (1,14 г, 3,8 ммоль) в ДХМ (50 мл). После добавления реакцию смесь перемешивали при 2-5°C в течение 2 ч, после чего ее наливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (1,42 г, 92%) в виде светло-желтоватого твердого вещества. МС: 322,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-13. 5-Хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

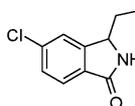


[А] 5-Хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-он и 6-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-он



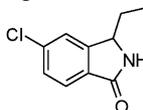
К раствору 5-хлоризоиндол-1,3-диона (5,0 г, 27,5 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли по каплям этилмагния хлорид (2 М в ТГФ, 41,3 мл) при 0°C. После добавления смеси давали перемешиваться при 0°C в течение 3 ч, после чего ее гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. После экстракции ДХМ органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, содержащего смесь двух региоизомеров (5,82 г, 100%). МС: 212,0 (М+Н⁺).

[В] 5-Хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

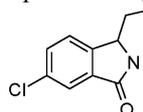


Под защитой N₂ триэтилсилан (19,3 г, 166 ммоль) и ТФУ (20 мл) последовательно добавляли к смеси 5-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 6-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-она (3,52 г, 16,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырой смеси продуктов. Желаемый региоизомер, 5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он, был получен путем разделения препаративной ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (0,65 г, 20%). МС: 196,1 (М+Н⁺).

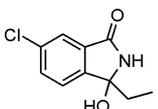
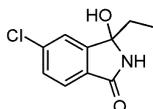
Промежуточное соединение А-13-1. 5-Хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



Промежуточное соединение А-13-2. 6-Хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

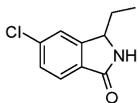


[А] 5-Хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-он и 6-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-он

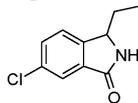


К раствору 5-хлоризоиндол-1,3-диона (5,0 г, 27,5 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли по каплям этилмагния хлорид (2 М в ТГФ, 41,3 мл) при 0°C. После добавления смеси давали перемешиваться при 0°C в течение 3 ч, после чего ее гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. После экстракции ДХМ органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, содержащего смесь двух региоизомеров (5,82 г, 100%). МС: 212,0 (М+Н⁺).

[В] 5-Хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он и 6-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



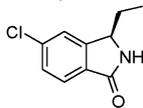
и



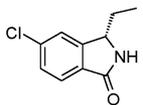
Под защитой N₂ триэтилсилан (19,3 г, 166 ммоль) и ТФУ (20 мл) последовательно добавляли к смеси 5-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-он и 6-хлор-3-этил-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-она (3,52 г, 16,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои

промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырой смеси продуктов. Оба продукта, 5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он (0,65 г, 20%), МС: 196,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) и 6-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он (0,62 г, 19%), МС: 196,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) были получены путем разделения препаративной ВЭЖХ в виде белых твердых веществ.

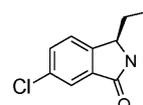
Промежуточное соединение А-13-1а. (R или S)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



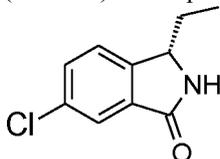
Промежуточное соединение А-13-1b. (S или R)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



Промежуточное соединение А-13-2а. (R или S)-6-Хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

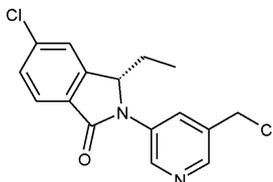


Промежуточное соединение А-13-2b. (S или R)-6-Хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



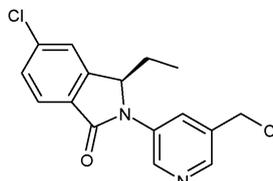
Смесь 5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 6-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она подвергали разделению с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) (IC 250×50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: сверхкритический CO_2 , В: IPA (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$), А:В = 60:40 при 140 мл/мин) с получением (R или S)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (промежуточного соединения А-13-1а) и (S или R)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она в качестве одной пары энантиомеров и (R или S)-6-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она и (S или R)-6-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она в качестве другой пары энантиомеров.

Промежуточное соединение А-13-3. (S или R)-5-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



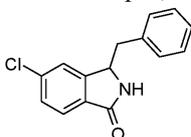
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, использовали (S или R)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он для получения соединения, указанного в заголовке, в виде желтоватого масла. МС: 322,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-13-4. (R или S)-5-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, использовали (R или S)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он для получения соединения, указанного в заголовке, в виде желтоватого масла. МС: 322,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-14. 3-Бензил-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-он

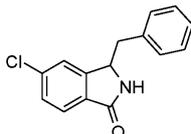


[А] 3-Бензил-5-хлор-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-он и 3-бензил-6-хлор-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-он



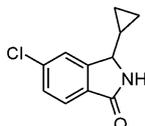
К раствору 5-хлоризоиндол-1,3-диона (3,63 г, 20 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли по каплям бензилмагния хлорид (2 М в ТГФ, 30 мл) при 0°C. После добавления реакционной смеси давали перемешиваться при 0°C в течение 3 ч, после чего ее гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. После экстракции ДХМ органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта содержащего смесь двух региоизомеров (5,47 г, 100%). МС: 274,1 (M+H⁺).

[В] 3-Бензил-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-он

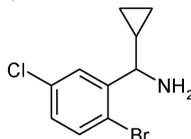


Под защитой N₂ триэтилсилан (23 г, 200 ммоль) и ТФУ (10 мл) последовательно добавляли к смеси 3-бензил-5-хлор-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-она и 3-бензил-6-хлор-3-гидрокси-2,3-дигидроизоиндол-1-она (5,47 г, 20 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырой смеси продуктов. Желаемый региоизомер, 3-бензил-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-он, был получен путем разделения препаративной ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (1,03 г, 20%). МС: 258,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-15. 5-Хлор-3-циклопропил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

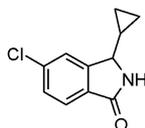


[А] (2-Бром-5-хлорфенил)(циклопропил)метанамин



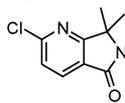
К раствору 2-бром-5-хлорбензонитрила (20 г, 93 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли циклопропилмагния бромид (558 мл, 279 ммоль) при 0°C. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 5 ч, после чего добавляли MeOH (100 мл), и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли NaBH₄ (7,1 г, 186 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали AcOEt (300 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали хроматографией с получением (2-бром-5-хлорфенил)(циклопропил)метанамина (8,2 г, выход 34%).

[В] 5-Хлор-3-циклопропил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

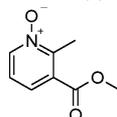


Смесь (2-бром-5-хлорфенил)(циклопропил)метанамина (2 г, 7,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,2 г), DIPEA (3 г, 23,1 ммоль) в 20 мл ДМФ нагревали в автоклаве при 130°C при 2 МПа СО (газ) в течение 16 ч. После взаимодействия смесь разбавляли AcOEt (150 мл) и промывали рассолом (30 мл×3). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (1,1 г, выход 68,7%), в виде желтого твердого вещества. МС: 207,9 (M+H⁺, 1Cl).

Промежуточное соединение А-16. 2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

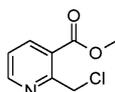


[А] 3-(Метоксикарбонил)-2-метилпиридин-1-оксид



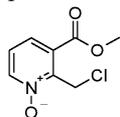
К перемешанному раствору метил-2-метилникотината (95 г, 629 ммоль) в ДХМ (1,5 л) добавляли *m*-CPBA (119 г, 692 ммоль) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 16 ч ее промывали смесью насыщенных водных растворов Na₂SO₃ и NaHCO₃. Затем органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (60 г, выход 57%), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[В] Метил 2-(хлорметил)никотинат



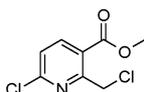
Сырой 3-(метоксикарбонил)-2-метилпиридин-1-оксид (35 г, 210 ммоль) добавляли небольшой порцией к POCl₃ (300 г) при комнатной температуре. После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток налили в ледяную воду, нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали AcOEt (125 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (12 г, выход 30%).

[С] 2-(Хлорметил)-3-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксид



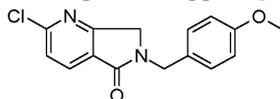
К перемешанному раствору метил-2-(хлорметил)никотината (20 г, 108 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли *m*-CPBA (20,5 г, 119 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь промывали смесью насыщенных водных растворов Na₂SO₃ и NaHCO₃. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, указанного в заголовке (20 г, выход 92%), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[D] Метил-6-хлор-2-(хлорметил)никотинат



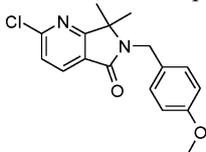
Сырой 2-(хлорметил)-3-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксид (20 г, 99,5 ммоль) добавляли небольшой порцией к POCl₃ (200 г) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток налили в ледяную воду, нейтрализовали раствором NaHCO₃ и экстрагировали AcOEt (125 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали с получением сырого продукта, указанного в заголовке (17 г, выход 78%), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[E] 2-Хлор-6-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он



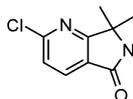
К перемешанному раствору сырого метил-6-хлор-2-(хлорметил)никотината (10 г, 45,4 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли РМВNH₂ (15,5 г, 113,5 ммоль) при 0°C. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего ее концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. После промывания МТВЕ (100 мл×3) соединение, указанное в заголовке, было получено (8,8 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества. МС: 288,8 (M+H⁺, 1Cl).

[F] 2-Хлор-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он



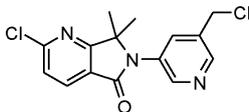
К раствору 2-хлор-6-(4-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-она (5,8 г, 20,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 1,7 г, 42,0 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли йодметан (6,0 г, 42,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь гасили водой и экстрагировали with EtOAc. Затем органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 20 г, от 5 до 20% этилацетат в ДХМ). Соединение, указанное в заголовке, было получено (3,8 г, 57%) в виде белого твердого вещества. МС: 316,2 (M+H⁺).

[G] 2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он

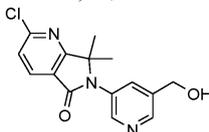


К раствору 2-хлор-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-она (1,58 г, 5,0 ммоль) в CH₃CN (20 мл) добавляли цериевый нитрат аммония (8,2 г, 15,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего в смесь добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (617 мг, 63%), в виде твердого вещества. МС: 197,2 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-16-1. 2-Хлор-6-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он

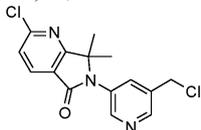


[A] 2-Хлор-6-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он



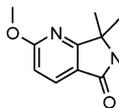
2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-16 [G], 39,2 мг, 0,2 ммоль), (5-бромпиридин-3-ил)метанол (пример 3[A], 74,8 мг, 0,4 ммоль), CuI (3,8 мг, 0,02 ммоль), (1S, 2S)-циклогексан-1,2-диамин (4,5 мг, 0,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (130 мг, 0,4 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 140°C в течение 1 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (55,7 мг, 92%) в виде твердого вещества. МС: 304,1 (M+H⁺).

[B] 2-Хлор-6-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он

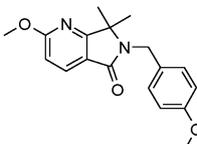


Тионилхлорид (0,14 мл, 1,9 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору 2-хлор-6-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-она (55,7 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (10 мл). После добавления реакцию смесь перемешивали при 2-5°C в течение 0,5 ч, после чего ее наливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (58 мг, 100%) в виде светло-желтоватого твердого вещества. МС: 322,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-17. 2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

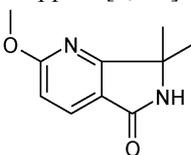


[А] 2-Метокси-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он



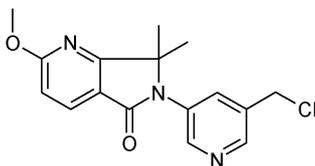
К раствору 2-хлор-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (промежуточное соединение А-16 [F], 3,15 г, 10 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли метанолят натрия (0,813 г, 15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего ее гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (2,8 г, 90%) в виде твердого вещества. МС: 313,1 (M+H⁺).

[В] 2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он



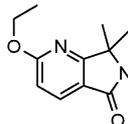
К раствору 2-метокси-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (0,31 г, 1,0 ммоль) в CH₃CN (5 мл) добавляли цериевый нитрат аммония (1,64 г, 3,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего в смесь добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (0,12 г, 63%) в виде твердого вещества. МС: 193,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-17-1. 6-(5-Хлорметилпиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

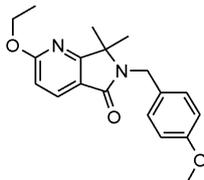


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 318,3 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-18. 2-Этокси-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

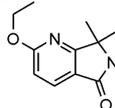


[А] 2-Этокси-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он



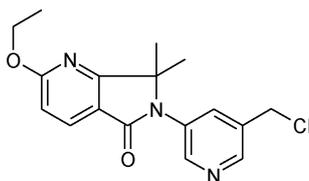
К раствору 2-хлор-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (промежуточное соединение А-16 [F], 3,15 г, 10 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли этилат натрия (1,02 г, 15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего ее гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта, указанного в заголовке (2,9 г, 89%) в виде твердого вещества. МС: 327,2 (M+H⁺).

[В] 2-Этоксипиридин-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-б]пиридин-5-он



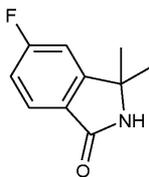
К раствору 2-метокси-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-б]пиридин-5-она (0,33 г, 1,0 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавляли цериевый нитрат аммония (1,64 г, 3,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего в смесь добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (0,15 г, 72%) в виде твердого вещества. МС: 207,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-18-1. 6-(5-Хлорметилпиридин-3-ил)-2-этоксипиридин-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-б]пиридин-5-он

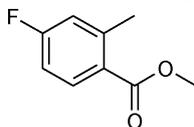


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 332,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-19. 5-Фтор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

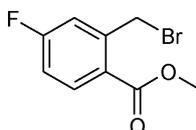


[А] 4-Фтор-2-метилбензойной кислоты метиловый эфир



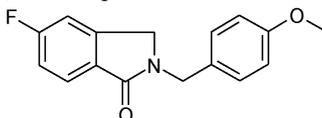
К перемешанному раствору 4-фтор-2-метилбензойной кислоты (13 г, 84 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли по каплям SOCl_2 (20 г, 168 ммоль) при 0°C . После добавления реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Когда ТСХ показала, что исходного вещества не осталось, смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (12,7 г, выход 90,7%), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[В] 2-Бромметил-4-фторбензойной кислоты метиловый эфир



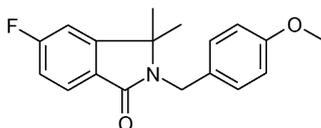
Смесь 4-фтор-2-метилбензойной кислоты метилового эфира (12,7 г, 75,5 ммоль), N-бромсукцинимид (NBS; от англ. N-bromosuccinimide) (13,4 г, 75,5 ммоль) и ди-бензоилпероксида (BPO; от англ. di-benzoyl peroxide) (0,85 г, 3,5 ммоль) в CCl_4 (200 мл) нагревали до образования флегмы в течение 3 ч до тех пор, пока все исходное вещество не было израсходовано. После вакуумной фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (17 г, выход 91%), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[С] 5-Фтор-2-(4-метоксибензил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он



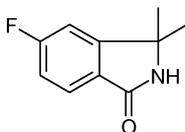
К перемешанному раствору 2-бромметил-4-фторбензойной кислоты метилового эфира (17 г, 68,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли PMBNH_2 (23,6 г, 172 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакцию концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (13 г, выход 69%), в виде твердого вещества.

[D] 5-Фтор-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



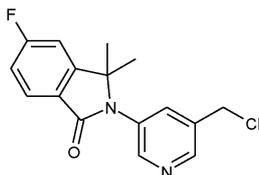
К раствору 5-фтор-2-(4-метоксибензил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она (6 г, 22 ммоль) в ТГФ (30 мл) медленно добавляли NaH (4,42 г, 110 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляли по каплям MeI (18,8 г, 132 ммоль), и полученную в результате реакцию смесь нагревали до 70°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь наливали в водный раствор NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией с получением продукта, указанного в заголовке (4,8 г, выход 72,5%) в виде твердого вещества.

[E] 5-Фтор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



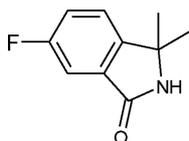
К перемешанному раствору 5-фтор-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (3,8 г, 12,7 ммоль) в MeCN (80 мл) и H₂O (40 мл) добавляли цериевый нитрат аммония (ЦНА) (20,9 г, 38,1 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч при 0°C реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением продукта, указанного в заголовке (1,03 г, выход 45%), в виде твердого вещества.

Промежуточное соединение А-19-1. 2-(5-Хлорметилпиридин-3-ил)-5-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

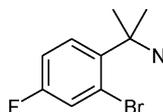


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 305,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-20. 6-Фтор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

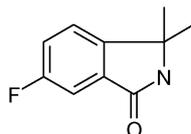


[A] 1-(2-Бром-4-фторфенил)-1-метилэтиламин



К перемешанному раствору 2-бром-4-фторбензонитрила (5 г, 25 ммоль) в эфире (100 мл) добавляли MeMgBr (25 мл, 75 ммоль) при комнатной температуре. Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, после чего добавляли Ti(Oi-Pr)₄ (41 мл, 25 ммоль), и полученную в результате смесь нагревали до образования флегмы в течение 6 ч. Затем к реакционной смеси добавляли водный NaOH (10%, 200 мл) при 0°C, и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 30 мин. После разбавления водным раствором Na₂CO₃ (5%, 400 мл) смесь экстрагировали t-BuOMe (100 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водным раствором HCl (5%), и водный слой промывали t-BuOMe (50 мл×2) и подщелачивали 20% водным NaOH до pH приблизительно 10. Полученный в результате водный слой дополнительно экстрагировали t-BuOMe (100 мл×3). Затем объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением продукта, указанного в заголовке (3,0 г, выход 51,7%) в виде желтоватого масла. МС: 231,7 (M+H⁺, 1Br).

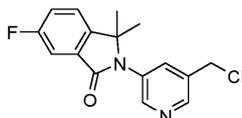
[B] 6-Фтор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



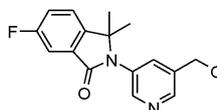
Смесь 1-(2-бром-4-фторфенил)-1-метилэтиламина (1,5 г, 6,52 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,15 г), DIPEA (2,52 г, 19,6 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали в автоклаве при 2 МПа СО (газ) при 130°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл).

Органический слой промывали рассолом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (100 мг, выход 8,6%) в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение А-20-1. 2-(5-Хлорметилпиридин-3-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

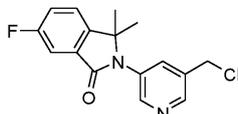


[A] 6-Фтор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



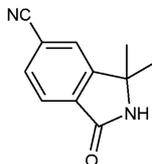
Смесь 6-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (промежуточное соединение А-20 [B], 35,8 мг, 0,2 ммоль), (5-бромпиридин-3-ил)метанола (74,8 мг, 0,4 ммоль), CuI (3,8 мг, 0,02 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (4,5 мг, 0,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (130 мг, 0,4 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 140°C в течение 1 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (52 мг, 92%) в виде твердого вещества. МС: 287,1 (M+H⁺).

[B] 2-(5-Хлорметилпиридин-3-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

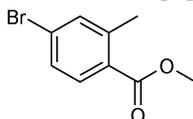


К раствору 6-фтор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (52 мг) в ДХМ (10 мл) медленно добавляли тионилхлорид (0,14 мл, 1,9 ммоль) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 2-5°C в течение 0,5 ч, после чего ее наливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (58 мг, 100%) в виде светло-желтоватого твердого вещества. МС: 322,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-21. 3,3-Диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрил

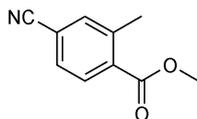


[A] 4-Бром-2-метилбензойной кислоты метиловый эфир



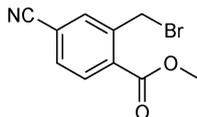
К раствору 4-бром-2-метилбензойной кислоты (30,0 г, 0,14 моль) в 115 мл метанола медленно добавляли тионилхлорид (20,25 мл, 0,28 моль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, после чего ее концентрировали с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (30,03 г, 93,6%), в виде твердого вещества.

[B] 4-Циано-2-метилбензойной кислоты метиловый эфир



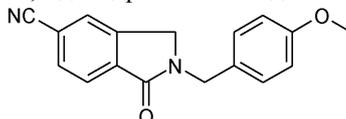
Смесь 4-бром-2-метилбензойной кислоты метилового эфира (26,0 г, 113,5 ммоль) и CuCN (12,48 г, 140,7 ммоль) нагревали при 180°C в течение 5 ч, после чего ее наливали в ледяную воду. Твердый осадок собирали вакуумным фильтрованием с получением сырого продукта, который затем очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (12,53 г, 63%) в виде твердого вещества.

[C] 2-Бромметил-4-цианобензойной кислоты метиловый эфир



Смесь 4-циано-2-метилбензойной кислоты метилового эфира (12,5 г, 71,35 ммоль), NBS (12,7 г, 71,35 ммоль) и ди-бензоилпероксида (BPO) (0,8 г, 3,28 ммоль) в CCl₄ (200 мл) нагревали до температуры образования флегмы в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (18,2 г), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

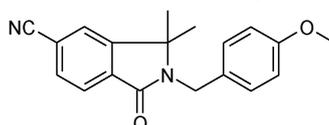
[D] 2-(4-Метоксибензил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонитрил



К раствору 2-бромметил-4-цианобензойной кислоты метилового эфира (18,1 г, 71,24 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли РМВNH₂ (23,4 г, 178,1 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После вакуумной фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме.

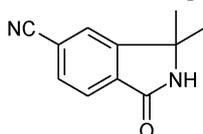
Полученный остаток повторно растворяли в EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией (11,69 г, 56,0%), в виде твердого вещества.

[E] 2-(4-Метоксибензил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонитрил



К раствору 2-(4-метоксибензил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонитрила (11,6 г, 41,7 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли NaNH (8,34 г, 208,4 ммоль, 60% в минеральном масле), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли йодметан (35,5 г, 250,1 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч до тех пор, пока все исходное вещество не было израсходовано. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl, и смесь экстрагировали EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (7,22 г, 56,5%), в виде твердого вещества.

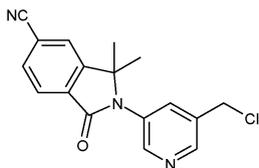
[F] 3,3-Диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонитрил



К раствору 2-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонитрила (3,5 г, 11,42 ммоль) в MeCN (70 мл) добавляли ЦНА (18,79 г, 34,27 ммоль) в 30 мл воды при 0°C. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч до тех пор, пока все исходное вещество не было израсходовано. Реакционную смесь экстрагировали между водой и EtOAc, и объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (1,06 г, 49,8%), в виде твердого вещества.

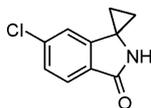
Промежуточное соединение А-21-1. 2-(5-Хлорметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-

1H-изоиндол-5-карбонитрил

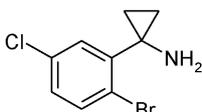


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 312,1 (М+Н⁺).

Промежуточное соединение А-22. 6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он

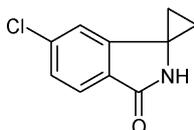


[А] 1-(2-Бром-5-хлорфенил)циклопропанамин



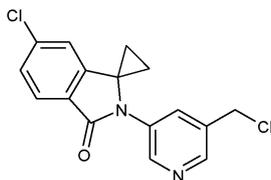
К перемешанному раствору 2-бром-5-хлорбензонитрила (10 г, 46 ммоль) и Ti(Oi-Pr)₄ (16,64 мл, 55 ммоль) в ТГФ (200 мл) при -78°C добавляли по каплям EtMgBr (138 мл, 138 ммоль). Реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли BF₃-Et₂O (17,2 мл), и раствор перемешивали еще в течение 16 ч, после чего его гасили водным раствором HCl и промывали EtOAc. Водную фазу доводили до pH приблизительно 10 водным раствором NaOH и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои концентрировали с получением сырого продукта, который очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (2 г, выход 17,6%). МС: 246,7 (М+Н⁺, 1Cl) в виде масла.

[В] 6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



Смесь 1-(2-бром-5-хлорфенил)циклопропанамин (2 г, 8,1 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,2 г), DIPEA (3,1 г, 24,3 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали в автоклаве при 2 МПа СО (газ) при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (700 мг, выход 44,6%), в виде желтого твердого вещества. МС: 193,8 (М+Н⁺, 1Cl).

Промежуточное соединение А-22-1. 6'-Хлор-2'-(5-(хлорметил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он

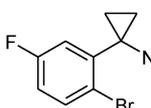


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 320,1 (М+Н⁺).

Промежуточное соединение А-23 6'-Фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



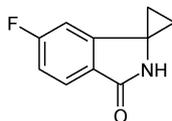
[А] 1-(2-Бром-5-фторфенил)циклопропиламин



К перемешанному раствору 2-бром-5-фтор-бензонитрила (1 г, 5 ммоль) и Ti(Oi-Pr)₄ (1,81 мл, 5,5

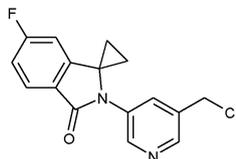
ммоль) в эфире (20 мл) добавляли EtMgBr (3,67 мл, 11 ммоль) при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 10 мин раствор подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1,25 мл), после чего его перемешивали еще в течение 1 ч. После добавления 1н. водной HCl (15 мл) и эфира (30 мл) добавляли водный раствор NaOH (10%, 45 мл) с получением двух прозрачных фаз. Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 5). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением соединения, указанного в заголовке (800 мг, 70%), в виде масла.

[B] 6'-Фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



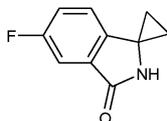
Раствор 1-(2-бром-5-фторфенил)циклопропиламина (4,2 г, 18,3 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,42 г), DIPEA (7 г, 54,8 ммоль) в 40 мл ДМФ нагревали при 130°C при 2 МПа CO в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc и промывали рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (0,3 г, выход 65,2%), в виде твердого вещества, в то же время выделилось 3,3 г исходного вещества.

Промежуточное соединение А-23-1. 2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он

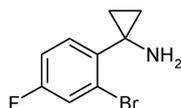


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 303,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-24. 5'-Фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он

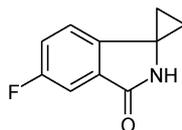


[A] 1-(2-Бром-4-фторфенил)циклопропанамин



К перемешанному раствору 2-бром-4-фторбензонитрила (5 г, 25 ммоль) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (9,05 мл, 27,5 ммоль) в эфире (100 мл) при -78°C добавляли по каплям EtMgBr (18,3 мл, 55 ммоль). Раствору давали подогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, после чего добавляли $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (6,25 мл), и перемешивание продолжали при комнатной температуре еще в течение 1 ч. Реакционный раствор гасили 1н. раствором HCl и промывали EtOAc. Водный слой доводили до pH приблизительно 10 водным раствором NaOH (2н.), а затем экстрагировали EtOAc (3 \times). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (3,0 г, выход 52,2%), в виде желтоватого масла.

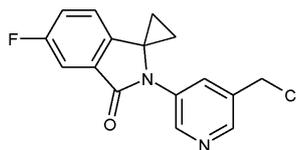
[B] 5'-Фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



Смесь 1-(2-бром-4-фторфенил)циклопропанамин (3,0 г, 17,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,4 г), DIPEA (5,05 г, 39,1 ммоль) в ДМФ (40 мл) перемешивали в автоклаве при 2 МПа CO (газ) при 130°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (600 мг, выход 26%), в виде коричневого твердого вещества.

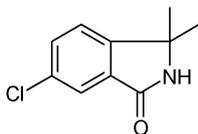
Промежуточное соединение А-24-1. 2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-

1,1'-изоиндолин]-3'-он



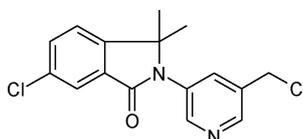
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 303,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-25. 6-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



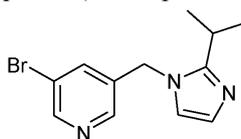
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-20, использовали 2-бром-4-хлорбензонитрил (стадия А) и 1-(2-бром-4-хлорфенил)-1-метилэтиламин (стадия В) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества (выход 40%). МС: 196,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-25-1. 6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

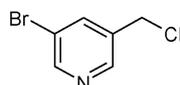


По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения А-12-1, соединение, указанное в заголовке, получили в виде желтоватого масла. МС: 322,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-1. 3-Бром-5-(2-изопропилимидазол-1-илметил)пиридин

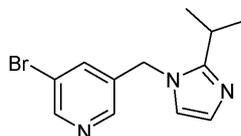


[А] 3-Бром-5-хлорметилпиридин



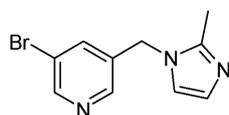
К раствору (5-бромпиридин-3-ил)метанола (3 г, 16,0 ммоль) в ДХМ (15 мл), охлажденному до 0°C, добавляли по каплям тионилхлорид (7,59 г, 63,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь наливали на лед/воду (20 мл), подщелачивали концентрированным NaOH (8 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 40% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (3,08 г, 93%), в виде белого твердого вещества. МС: 206,0, 207,9 (M+H⁺).

[В] 3-Бром-5-(2-изопропилимидазол-1-илметил)пиридин



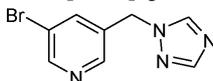
К суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0,073 г, 1,82 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 2-изопропил-1H-имидазол (0,173 г, 1,57 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли 3-бром-5-хлорметилпиридин (0,25 г, 1,21 ммоль), и полученную в результате суспензию нагревали при 60°C в течение ночи. Смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (0,275 г, 81%), в виде светло-желтого масла. МС: 280,0, 282,0 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-2. 3-Бром-5-(2-метилимидазол-1-илметил)пиридин



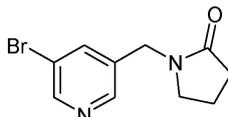
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], 2-метилимидазол подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточное соединение В-1[А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого твердого вещества. МС: 251,9, 254,0 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-3. 3-Бром-5-[1,2,4]триазол-1-илметилпиридин



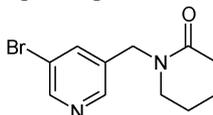
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], 1Н-1,2,4-триазол подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточное соединение В-1[А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 238,9, 241,3 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-4. 1-(5-Бромпиридин-3-илметил)пирролидин-2-он



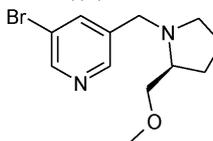
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], пирролидин-2-он подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточное соединение В-1[А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 251,1, 257,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-5. 1-(5-Бромпиридин-3-илметил)пиперидин-2-он



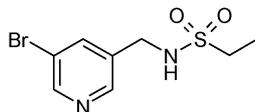
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], пиперидин-2-он подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточное соединение В-1[А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного масла. МС: 269,2, 271,2 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-6. 3-Бром-5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил)пиридин



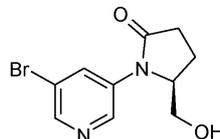
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1[В], (S)-2-(метоксиметил)пирролидин подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточное соединение В-1[А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла. МС: 285,0, 286,9 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-7. Этансульфоновой кислоты (5-бромпиридин-3-илметил)амид



В колбу загружали 5-бромникотинальдегид (2,55 г, 13,7 ммоль), этансульфонамид (2,99 г, 27,4 ммоль) и толуол (250 мл), затем добавляли по каплям изопропоксид титана (5,84 г, 20,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (200 мл) и MeOH (200 мл) и добавляли порциями NaBH₄ (1,04 г, 27,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем наливали в воду (100 мл), и полученную в результате суспензию фильтровали через слой дикалита. Слой дикалита промывали ДХМ (3×100 мл). Полученный в результате водный слой отделяли и экстрагировали ДХМ (500 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и преадсорбировали на силикагеле. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (3,01 г, 79%), в виде оранжевого твердого вещества. МС: 279,0, 281,0 (M+H⁺).

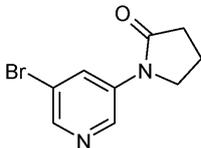
Промежуточное соединение В-8. (S)-1-(5-Бромпиридин-3-ил)-5-гидроксиметилпирролидин-2-он



В герметичной пробирке 3,5-дибромпиридин (0,5 г, 2,11 ммоль) объединяли с (S)-5-

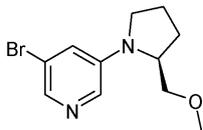
(гидроксиметил)пирролидин-2-оном (0,243 г, 2,11 ммоль), йодидом меди(I) (0,040 г, 0,021 ммоль), карбонатом калия (0,583 г, 4,22 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамином (0,037 г, 0,042 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через дикалит и промывали ДХМ. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 10% MeOH-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (0,140 г, 25%), в виде светло-желтого масла. МС: 271,1, 273,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-9. 1-(5-Бромпиридин-3-ил)пирролидин-2-он



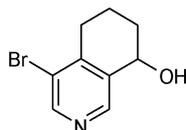
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения В-8, пирролидин-2-он подвергали сочетанию с 3,5-дибромпиридином с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 241,0, 243,0 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-10. 3-Бром-5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)пиридин

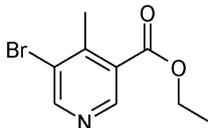


По аналогии с методом, описанным для получения примера 135 [В], (S)-2-метоксиметилпирролидин подвергали взаимодействию с 3,5-дибромпиридином в присутствии Pd₂(dba)₃, рац-BINAP и трет-бутилата натрия с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла. МС: 271,1, 273,1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-11. 4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ол

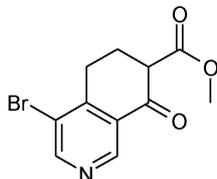


[А] Этил-5-бром-4-метилникотинат



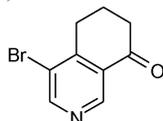
К перемешанной светло-коричневой суспензии 5-бром-4-метилникотиновой кислоты (10,00 г, 46,3 ммоль) и этанола (2,97 мл) в ДХМ (231 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли EDCI (10,9 г, 55,5 ммоль) и DMAP (566 мг, 4,63 ммоль); перемешивание продолжали в течение ночи, и реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. Затем реакционную смесь наливали на водный раствор 10% KH₂PO₄ с последующей экстракцией AcOEt (3×). Органические фазы промывали один раз водным раствором 10% KH₂PO₄, насыщенным раствором NaHCO₃ и водным насыщенным раствором NaCl. Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (9,49 г, 84%), в виде коричневого твердого вещества. МС: 244,0 (M+H⁺, 1Br).

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



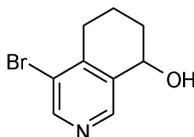
Этил-5-бром-4-метилникотинат (7,04 г, 28,8 ммоль) в ТГФ (28,8 мл) добавляли в течение периода 20 мин к раствору LDA (31,7 ммоль) [получен из N,N-диизопропиламина (4,52 мл, 31,7 ммоль) и н-бутиллития (19,8 мл, 31,7 ммоль, 1,6 М в гексане) в 144 мл ТГФ] при -78°C. Полученный в результате темно-красный раствор перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли метилакрилат (6,21 г, 72,1 ммоль) в ТГФ (28,8 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч, затем добавляли водный 10% раствор AcOH (полученный в результате pH 4-5), и реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. После выпаривания остаток наливали на водный насыщенный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (7,80 г, 95% при 70% чистоте с 30% исходного вещества) в виде коричневого твердого вещества. МС: 284,0 (M+H⁺, 1Br).

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



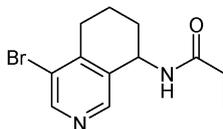
Сырой метил-4-бром-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилат (7,79 г, 27,4 ммоль) растворяли (небольшое количество нерастворенного вещества) в водном 6 М растворе HCl (84,1 мл, 505 ммоль) и нагревали при температуре образования флегмы в течение 2,5 ч. Кислый раствор концентрировали в вакууме, суспендировали в воде (приблизительно 25 мл), охлаждали во льду и подщелачивали 6,0 М KOH. Водный раствор экстрагировали эфиром (2×) и CH₂Cl₂ (3×), объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (4,30 г, 69%), в виде коричневого твердого вещества. МС: 226,0 (M+H⁺, 1Br).

[D] 4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ол

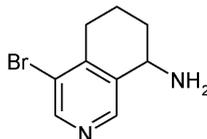


4-Бром-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-он (2,135 г, 9,44 ммоль) суспендировали в MeOH (18,9 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали NaBH₄ (357 мг, 9,44 ммоль) в 5 порциях в течение 30 мин; затем реакцию смесь перемешивали в течение 3/4 ч при 0°C (ТСХ после 30 мин не показала исходного вещества). Затем добавляли по каплям AcOH до pH приблизительно 5-6, и реакцию смесь выпаривали. Остаток разбавляли водой и наливали на водный насыщенный раствор NaHCO₃ с последующей экстракцией EtOAc (3×). Органические слои промывали один раз водным насыщенным раствором NaHCO₃ и водным 10% раствором NaCl, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в CH₂Cl₂, выпаривали с n-пентаном (3×) приблизительно до 20 мл каждый раз, при этом продукт осаждается; затем растворитель декантировали, и остаток промывали n-пентаном и высушивали в высоком вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (1,98 г, 92%), в виде темно-коричневого вязкого масла. МС: 227 (M⁺, 1Br).

Промежуточное соединение В-12. N-(4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид

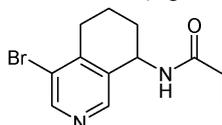


[A] 4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин



4-Бром-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-он (промежуточное соединение В-11[C]) (4,81 г, 21,3 ммоль), изопропоксид титана(IV) (12,1 г, 42,6 ммоль) и аммиак, 2,0 М раствор в MeOH (53,2 мл, 106 ммоль), перемешивали при комнатной температуре 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 комнатной температуре дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем наливания ее в водный 25% гидроксид аммония, 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) с получением 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⁺, 1Br).

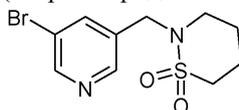
[B] N-(4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид



К перемешанному коричневому раствору 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амина (318 мг, 1,4 ммоль) и пропионовой кислоты (114 мг, 1,54 ммоль) в CH₂Cl₂ (7,0 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли EDCI (63,3 мг, 0,330 ммоль). Перемешивание продолжали в течение ночи, и реакционной смеси

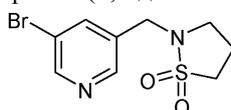
давали подогреться до комнатной температуры. Реакционную смесь наливали на водный 10% раствор KH_2PO_4 с последующей экстракцией AcOEt (3×). Органические фазы промывали один раз водным 10% раствором KH_2PO_4 , насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NaCl ; объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 , выпаривали с н-пентаном (3×) приблизительно до 10 мл каждый раз, при этом продукт осаждался; затем растворитель декантировали, и остаток промывали дважды н-пентаном с получением соединения, указанного в заголовке (0,365 г, 92%), в виде светло-коричневого твердого вещества. МС: 283,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

Промежуточное соединение В-13. 2-(5-Бромпиридин-3-илметил)-[1,2]тиазинан-1,1-диоксид



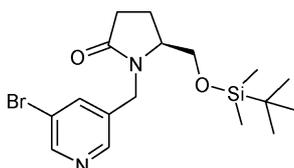
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], [1,2]тиазинан-1,1-диоксид подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточное соединение В-1[А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде беловатого твердого вещества. МС: 305,1, 307,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение В-14. 3-Бром-5-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-илметил)пиридин



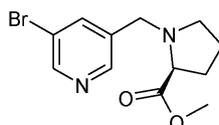
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], изотиазолидин-1,1-диоксид подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточное соединение В-1[А]) с получением соединения, указанного в заголовке в виде светло-желтого масла. МС: 290,9, 292,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение В-15. (8)-1-(5-Бромпиридин-3-илметил)-5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-2-он



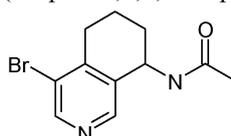
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1[В], (S)-5-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-2-он подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточное соединение В-1[А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного масла. МС: 399,2, 401,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение В-16. (S)-1-(5-Бромпиридин-3-илметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый эфир



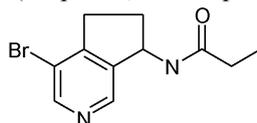
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточных соединений В-1 [В], (S)пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый эфир подвергали сочетанию с 3-бром-5-хлорметилпиридином (промежуточное соединение В-1[А]) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого масла. МС: 299,2, 301,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение В-17. N-(4-Бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)ацетамид

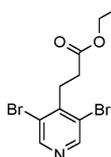


К перемешанному раствору 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амин (промежуточное соединение В-12[А], 318 мг, 1,4 ммоль) и Et_3N (3,0 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли ацетилхлорид (0,106 мл, 1,4 ммоль) при 0°C, и перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 ч. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% EtOAc -гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (346 мг, 92%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 269,1 и 271,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение В-18. N-(4-Бром-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил)пропионамид

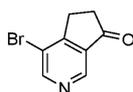


[А] Этил-3-(3,5-дибромпиридин-4-ил)пропаноат



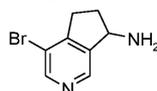
Раствор 3,5-дибром-4-метилпиридина (20 г, 0,08 моль) в ТГФ (50 мл) добавляли в течение периода 1 ч к раствору LDA (0,088 моль) [получен из N,N-диизопропиламина (8,9 г, 0,088 моль) и н-бутиллития (35 мл, 0,088 моль, 2,5 М в гексане) в 400 мл ТГФ] при -78°C . Полученный в результате темно-красный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после чего добавляли этилбромацетат (33,4 г, 0,2 моль) в ТГФ (50 мл) за период 30 мин. Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 2,5 ч при -78°C , после чего добавляли 10% АсОН (с получением в результате рН 4-5). Затем реакционной смеси давали подогреться до комнатной температуры. После выпаривания растворителей остаток наливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (9 г, 33,5%) в виде желтого твердого вещества. МС: 337,7 ($\text{M}+\text{H}^+$, 2Br).

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



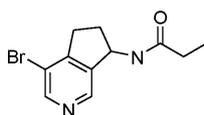
К раствору этил-3-(3,5-дибромпиридин-4-ил)пропаноата (4 г, 11,9 ммоль) в ТГФ (60 мл) медленно добавляли n-BuLi (9,52 мл, 23,8 ммоль, 2,5 М в гексане), при этом поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре ниже -65°C дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой, а затем экстрагировали EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (1,2 г, 47,6%), в виде твердого вещества. МС: 213,7 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

[С] 4-Бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-иламин



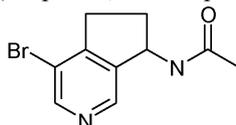
$\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (4,8 г, 62 ммоль), NaCNBH_3 (315 мг, 5 ммоль) и 4-бром-5Н-циклопента[с]пиридин-7(6Н)-он (1,0 г, 4,15 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли в герметичный флакон для микроволновой печи. Смесь подвергали микроволновому облучению при 130°C в течение 4 мин. После того, как большую часть EtOH выпаривали при пониженном давлении, смесь обрабатывали водным 2н. раствором NaOH до рН более 10 и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, указанного в заголовке (800 мг), который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки. МС: 212,9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

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



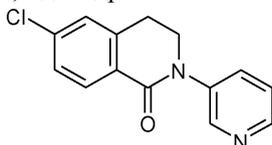
К раствору 4-бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-амина (650 мг, 3,05 ммоль, чистота 65%) и Et_3N (400 мг, 3,97 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли пропионилхлорид (219 мг, 2,38 ммоль) при 0°C , и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (200 мг, 37,6%), в виде белого твердого вещества. МС: 270,9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Br).

Промежуточное соединение В-19 N-(4-Бром-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил)ацетамид



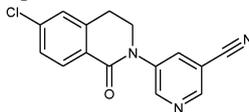
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения В-18 (стадия D), соединение, указанное в заголовке, получили в виде белого твердого вещества, используя ацетилхлорид в качестве исходного вещества. МС: 256,9 (M+H⁺, 1Br).

Пример 1. 6-Хлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он



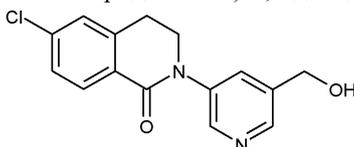
В герметичной пробирке 3-бромпиридин (0,1 г, 0,633 ммоль) объединяли с 6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-оном (промежуточное соединение А-2) (0,115 г, 633 ммоль), йодидом меди(I) (0,012 г, 0,063 ммоль), карбонатом калия (0,175 г, 1,27 ммоль) и N,N'-диметилендиамином (0,013 г, 0,127 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через дикалит и промывали ДХМ. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 5 до 100% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (0,107 г, 65%), в виде белого твердого вещества. МС: 259,1 (M+H⁺).

Пример 2. 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)никотинитрил

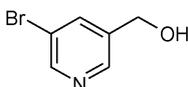


6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) (36 мг, 0,2 ммоль), 5-бром-никотинитрил (73 мг, 0,4 ммоль), CuI (3,8 мг, 0,02 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин (4,5 мг, 0,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (130 мг, 0,4 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (15 мг, 26%), в виде белого твердого вещества. МС: 284,1 (M+H⁺).

Пример 3. 6-Хлор-2-(5-гидрокси метилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

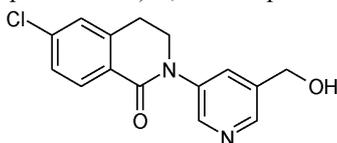


[А] (5-Бромпиридин-3-ил)метанол



Боргидрид натрия (2,2 г, 59,1 ммоль) добавляли при 0°C к суспензии 5-бромпиридин-3-карбальдегида (10,0 г, 53,7 ммоль) в MeOH (100 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего ее гасили добавлением воды (5,0 мл). В результате выпаривания растворителей получили светло-желтоватое масло, которое повторно растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (9,6 г, 95%), в виде бесцветного масла. МС: 188,0 и 190,0 (M+H⁺).

[В] 6-Хлор-2-(5-гидрокси метилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

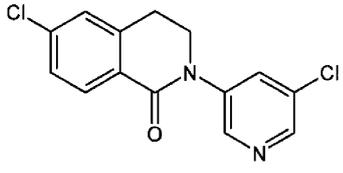
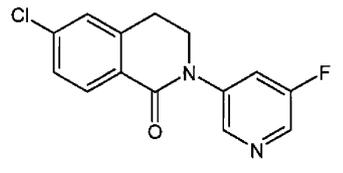
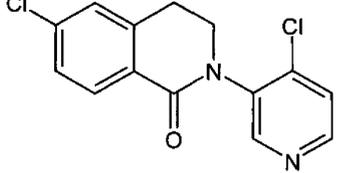


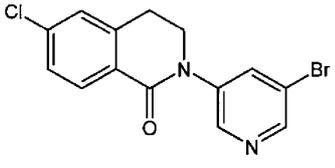
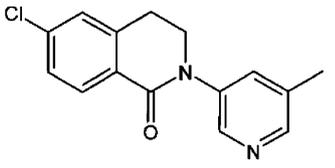
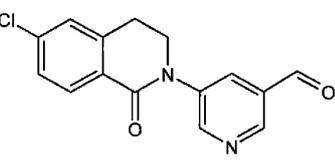
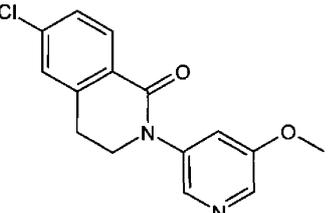
В герметичной пробирке на 25 мл (5-бромпиридин-3-ил)метанол (900 мг, 4,8 ммоль), 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) (800 мг, 4,4 ммоль), CuI (200 мг, 1,1 ммоль), Cs₂CO₃ (3,0 г, 9,2 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0,4 мл, 3,2 ммоль) растворяли в диоксане (8,0 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 3 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×125 мл). Органический слой промывали

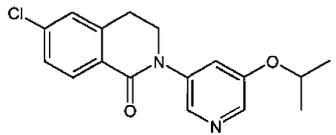
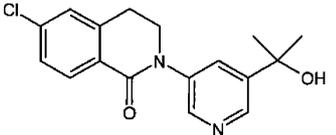
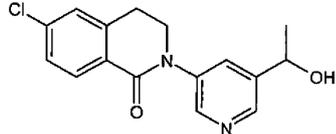
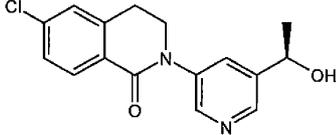
рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 30-100% EtOAc -гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (1,1 г, 90%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 289,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

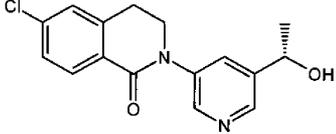
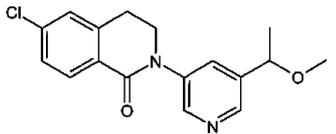
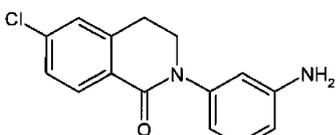
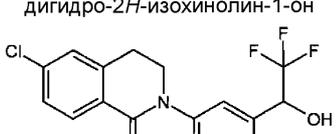
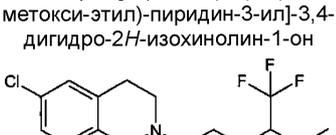
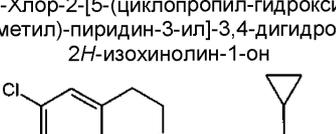
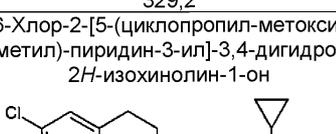
Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 1, были получены по аналогии с методами, описанными для получения примеров 1, 2 или 3[B] используя соответствующие исходные вещества.

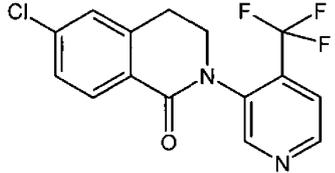
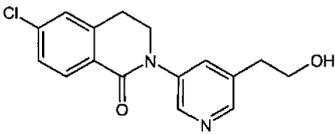
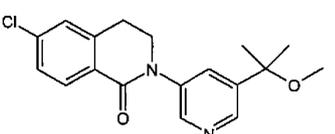
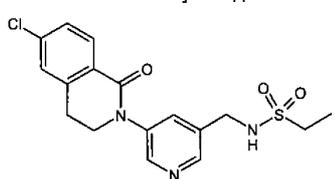
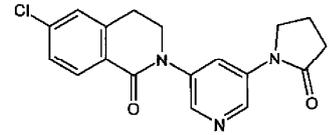
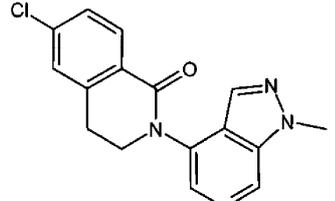
Таблица 1

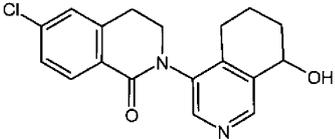
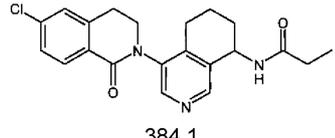
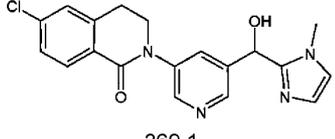
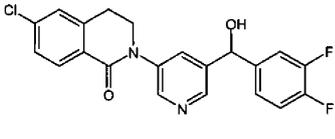
Пример	Название/Структура соединения МС ($\text{M}+\text{H}^+$) ⁺	Исходные вещества	Получено по аналогии с примером
4	6-Хлор-2-(5-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  293,1	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-бром-3-хлор-бензол	2
5	6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  277,1	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-фтор-пиридин	3[B]
6	6-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  293,1	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-хлор-пиридин	2

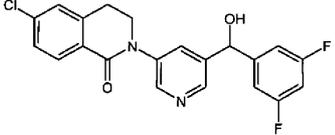
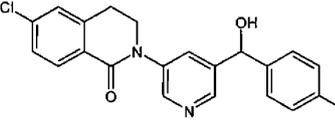
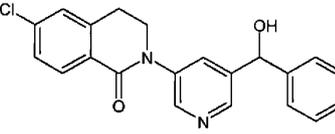
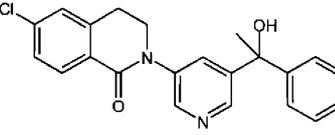
7	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>337,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-йод-пиридин</p>	2
8	<p>6-Хлор-2-(5-метил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-метил-пиридин</p>	3[B]
9	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид</p>  <p>287,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром-пиридин-3-карбальдегид</p>	2
10	<p>6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p> 	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	1

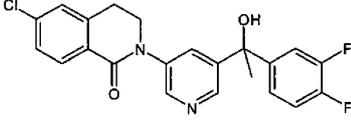
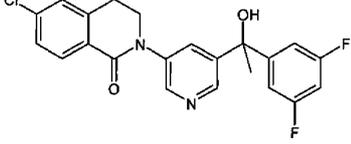
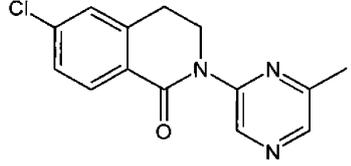
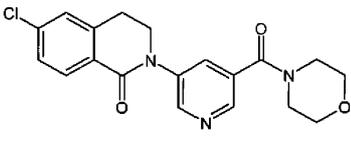
11	<p>6-Хлор-2-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>317,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-изопропокси-пиридин</p>	2
12	<p>6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>317,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 2-(5-бром-пиридин-3-ил)-пропан-2-ол</p>	2
13	<p>6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p> 	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол</p>	2
14	<p>6-Хлор-2-[5-((<i>R</i>)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (<i>R</i>)-1-1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол</p>	2

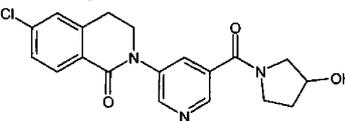
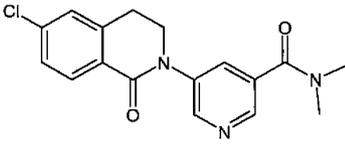
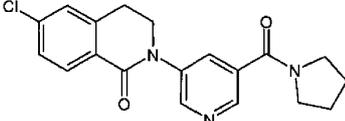
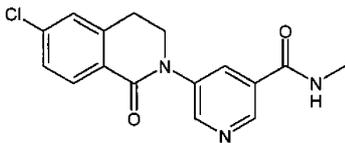
15	<p>6-Хлор-2-[5-((S)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (S)-1-1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол	2
16	<p>6-Хлор-2-[5-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>317,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(1-метокси-этил)-пиридин	2
17	<p>2-(5-Аминопиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>274,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром-пиридин-3-иламин	2
18	<p>6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>357,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-2,2,2-трифтор-этанол	2
19	<p>6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>371,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)-пиридин	2
20	<p>6-Хлор-2-[5-(циклопропил-гидрокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>329,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-циклопропил-метанол	2
21	<p>6-Хлор-2-[5-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>343,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин	2

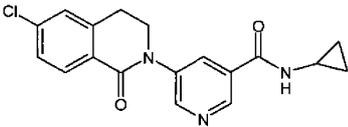
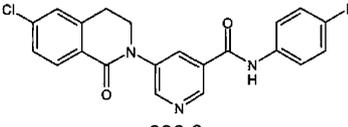
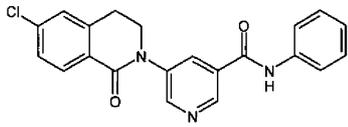
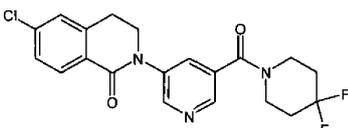
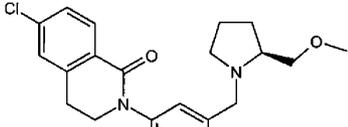
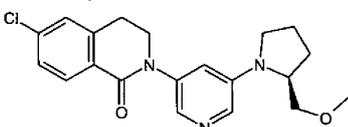
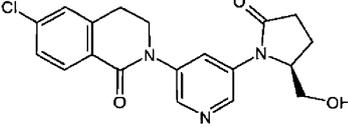
22	<p>6-Хлор-2-(4-трифторметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>327,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-трифторметил-пиридин</p>	3[B]
23	<p>6-Хлор-2-[5-(2-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 2-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол</p>	2
24	<p>6-Хлор-2-[5-(1-метокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>331,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(1-метокси-1-метил-этил)-пиридин</p>	2
25	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>380,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2<i>H</i>)-он (промежуточное соединение А-2) и этансульфоновой кислоты (5-бром-пиридин-3-илметил)-амид (промежуточное соединение В-7)</p>	1
26	<p>6-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>342,0</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2<i>H</i>)-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он (промежуточное соединение В-9)</p>	1
27	<p>6-Хлор-2-(1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>313,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2<i>H</i>)-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[3,4-с]пиридин</p>	1

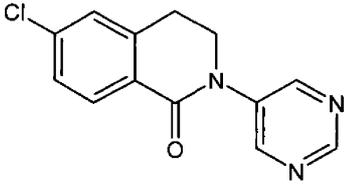
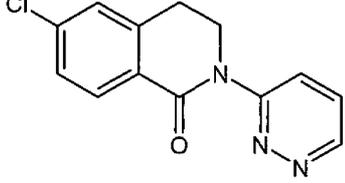
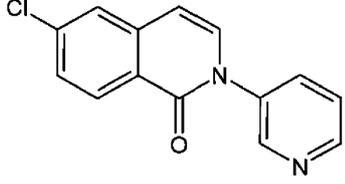
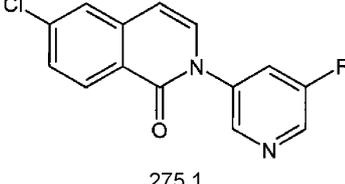
28	<p>6-Хлор-8'-гидрокси-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-[2,4']дизохинолинил-1-он</p>  <p>329,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2<i>H</i>)-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ол (промежуточное соединение В-11)</p>	1
29	<p><i>N</i>-(6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1<i>H</i>-[2,4']дизохинолинил-8'-ил)-пропионамид</p>  <p>384,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2<i>H</i>)-он (промежуточное соединение А-2) и <i>N</i>-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид (промежуточное соединение В-12)</p>	1
30	<p>6-Хлор-2-{5-[гидрокси-(1-метил-1<i>H</i>-имидазол-2-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>369,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-(1-метил-1<i>H</i>-имидазол-2-ил)-метанол</p>	3[B]
31	<p>6-Хлор-2-{5-[(3,4-дифтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>401,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-(3,4-дифтор-фенил)-метанол</p>	3[B]

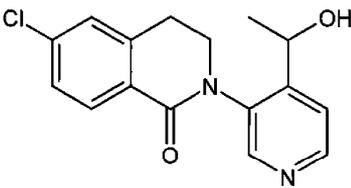
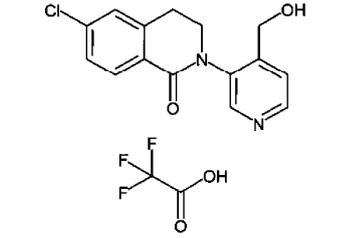
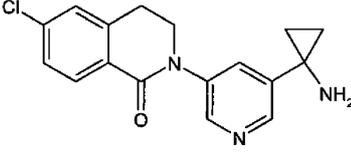
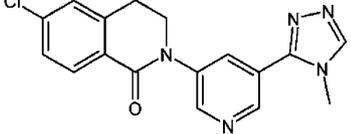
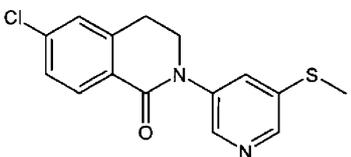
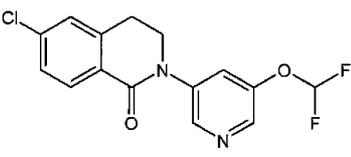
32	<p>6-Хлор-2-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>401,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-(3,5-дифтор-фенил)-метанол</p>	3[B]
33	<p>6-Хлор-2-{5-[(4-этил-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>393,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-(4-этил-фенил)-метанол</p>	3[B]
34	<p>6-Хлор-2-[5-(гидрокси-фенил-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>365,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-фенил-метанол</p>	3[B]
35	<p>6-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-1-фенил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>379,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-1-фенил-этанол</p>	3[B]

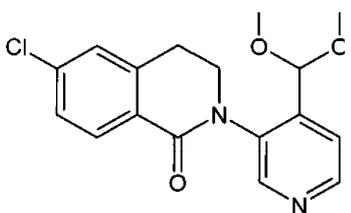
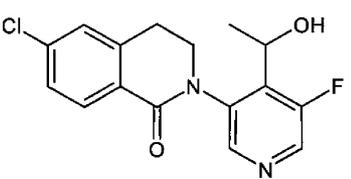
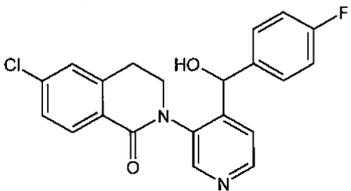
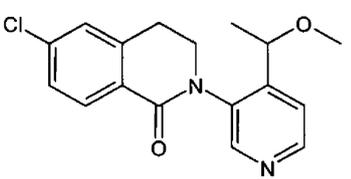
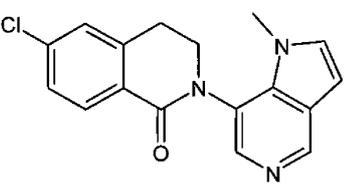
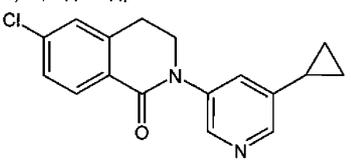
36	<p>6-Хлор-2-{5-[1-(3,4-дифтор-фенил)-1-гидрокси-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>415,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-1-(3,4-дифтор-фенил)-этанол</p>	3[B]
37	<p>6-Хлор-2-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-1-гидрокси-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>415,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-1-(3,5-дифтор-фенил)-этанол</p>	3[B]
38	<p>6-Хлор-2-(6-метил-пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>274,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 2-бром-6-метил-пиразине</p>	3[B]
39	<p>6-Хлор-2-[5-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>372,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-морфолин-4-ил-метанон</p>	2

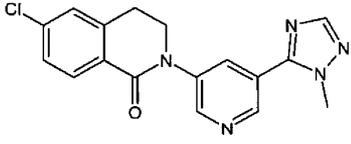
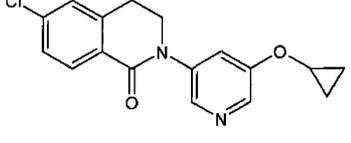
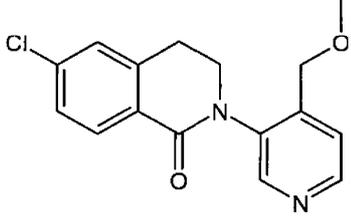
40	<p>6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон</p>	2
41	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-N,N-диметил-никотинамид</p>  <p>330,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром-N,N-диметил-никотинамид</p>	2
42	<p>6-Хлор-2-[5-(пирролидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>356,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (5-бром-пиридин-3-ил)-пирролидин-1-ил-метанон</p>	2
43	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-N-метил-никотинамид</p>  <p>316,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром-N-метил-никотинамид</p>	2

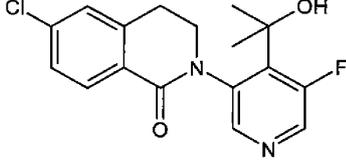
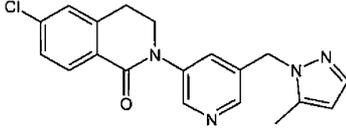
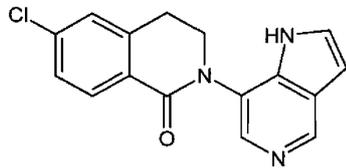
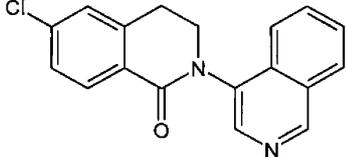
44	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-<i>N</i>-циклопропил-никотинамид</p>  <p>342,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром- <i>N</i> -циклопропил-никотинамид	2
45	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-<i>N</i>-(4-фтор-фенил)-никотинамид</p>  <p>396,0</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром- <i>N</i> -(4-фтор-фенил)-никотинамид	2
46	<p>5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-<i>N</i>-фенил-никотинамид</p>  <p>378,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром- <i>N</i> -фенил-никотинамид	2
47	<p>6-Хлор-2-[5-(4,4-дифтор-пиперидин-1-карбонил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>406,2</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (3-бром-фенил)-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-метанон	2
48	<p>6-Хлор-2-[5-((<i>S</i>)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>386,3</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-((<i>S</i>)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-6)	1
49	<p>6-Хлор-2-[5-((<i>S</i>)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>372,0</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-((<i>S</i>)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-пиридин (промежуточное соединение В-10)	1
50	<p>6-Хлор-2-[5-((<i>S</i>)-2-гидроксиметил-5-оксо-пирролидин-1-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>372,0</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (<i>S</i>)-1-(5-бром-пиридин-3-ил)-5-гидроксиметил-пирролидин-2-он (промежуточное соединение В-8)	1

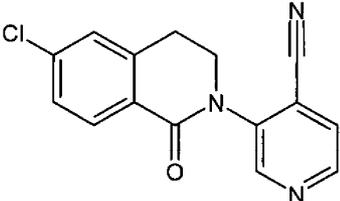
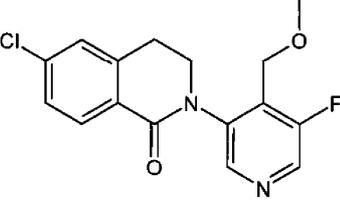
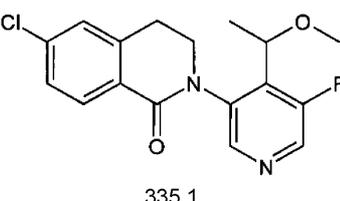
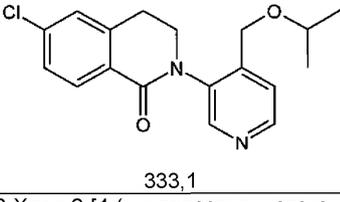
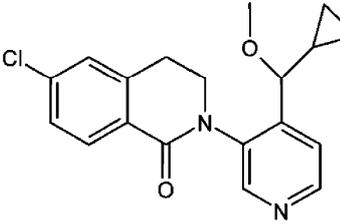
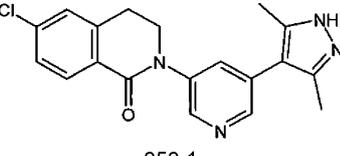
51	<p>6-Хлор-2-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>260,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 5-бром-пиримидин</p>	3[B]
52	<p>6-Хлор-2-пиридазин-3-ил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>260,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-пиридазин</p>	2
53	<p>6-Хлор-2-пиридин-3-ил-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>257,1</p>	<p>6-Хлор-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-6) и 3-бром-пиридин</p>	3[B]
54	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>275,1</p>	<p>6-Хлор-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-6) и 3-бром-5-фтор-пиридин</p>	3[B]

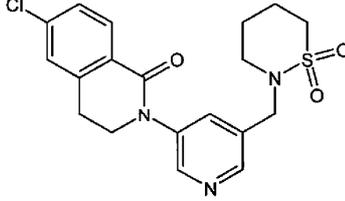
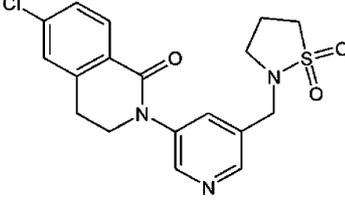
55	<p>6-Хлор-2-[4-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(3-бром-пиридин-4-ил)-этанол</p>	2
56	<p>6-Хлор-2-(4-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он; соединение с трифторуксусной кислотой</p>  <p>289,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (3-бром-4-пиридин-4-ил)-метанол</p>	2
57	<p>2-[5-(1-Амино-циклопропил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>314,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-циклопропиламин</p>	2
58	<p>6-Хлор-2-[5-(4-метил-4<i>H</i>-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>339,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(4-метил-4<i>H</i>-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин</p>	2
59	<p>6-Хлор-2-(5-метилсульфанил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>305,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-метилсульфанил-пиридин</p>	2
60	<p>6-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>325,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин</p>	2

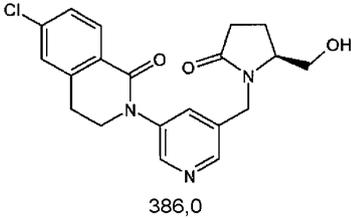
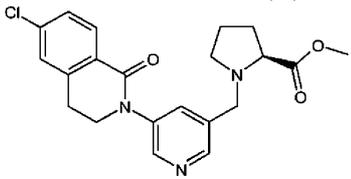
61	<p>6-Хлор-2-(4-диметоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>333,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-диметоксиметил-пиридин</p>	2
62	<p>6-Хлор-2-[5-фтор-4-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>321,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 1-(3-бром-5-фтор-пиридин-4-ил)-этанол</p>	2
63	<p>6-Хлор-2-[4-[(4-фтор-фенил)-гидрокси-метил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>383,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (3-бром-пиридин-4-ил)-(4-фтор-фенил)-метанол</p>	2
64	<p>6-Хлор-2-[4-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>317,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-(1-метокси-этил)-пиридин</p>	2
65	<p>6-Хлор-2-(1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>312,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 7-бром-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]-пиридин</p>	2
66	<p>6-Хлор-2-(5-циклопропил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>299,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-циклопропил-пиридин</p>	2

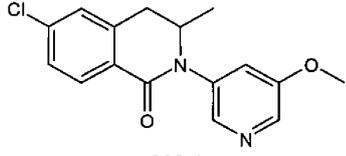
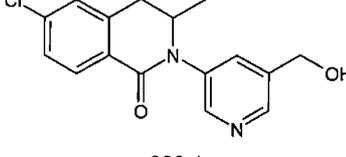
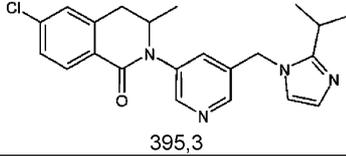
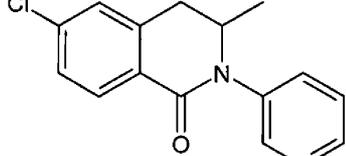
67	<p>6-Хлор-2-[5-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он</p>  <p>340,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-пиридин</p>	3[B]
68	<p>6-Хлор-2-(5-циклопропокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он</p>  <p>315,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-циклопропокси-пиридин</p>	2
69	<p>6-Хлор-2-(4-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-метоксиметил-пиридин</p>	2

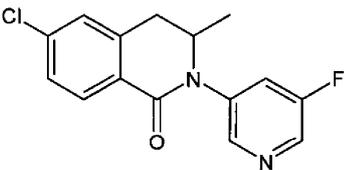
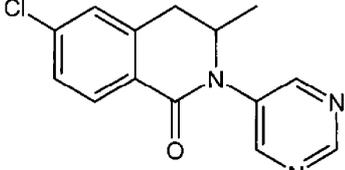
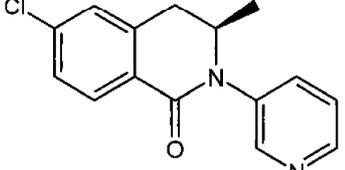
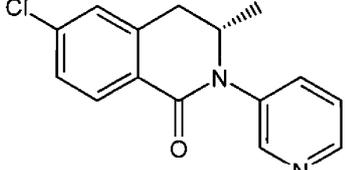
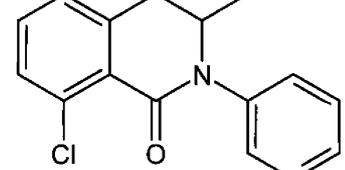
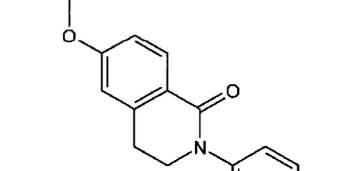
70	<p>6-Хлор-2-[5-фтор-4-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>335,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 2-(3-бром-5-фтор-пиридин-4-ил)-пропан-2-ол</p>	2
71	<p>6-Хлор-2-[5-(5-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(5-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин</p>	3[B]
72	<p>6-Хлор-2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>298,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 7-бром-1H-пирроло[3,2-с]пиридин</p>	2
73	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-он</p>  <p>309,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-изохинолин</p>	3[B]

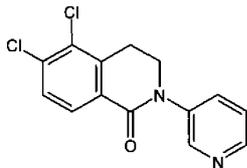
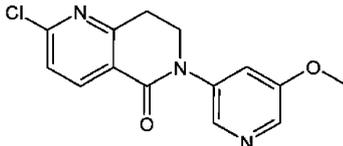
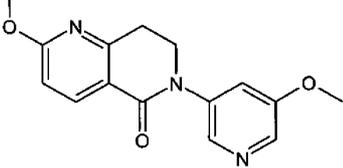
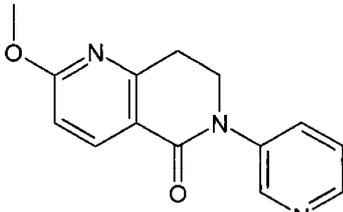
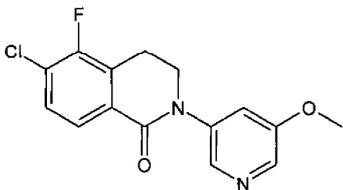
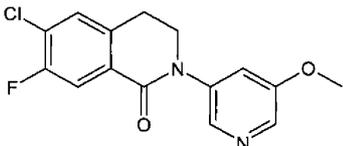
74	<p>3-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-изоникотинонитрил</p>  <p>284,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-изоникотинонитрил</p>	2
75	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-4-метоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>321,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-фтор-4-метоксиметил-пиридин</p>	2
76	<p>6-Хлор-2-[5-фтор-4-(1-метокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>335,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-фтор-4-(1-метокси-этил)-пиридин</p>	2
77	<p>6-Хлор-2-(4-изопропоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>333,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-изопропоксиметил-пиридин</p>	2
78	<p>6-Хлор-2-[4-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>343,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-4-(циклопропил-метокси-метил)-пиридин</p>	2
79	<p>6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(3,5-диметил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-пиридин</p>	3[B]

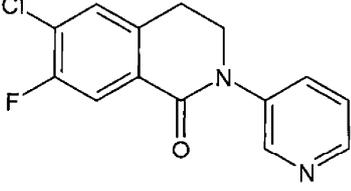
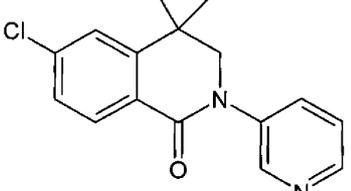
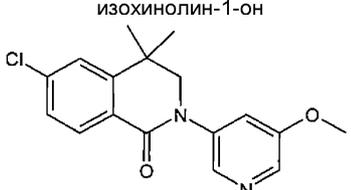
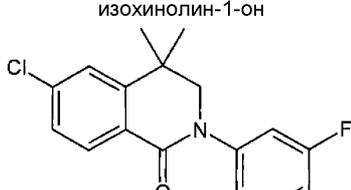
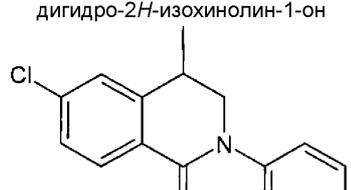
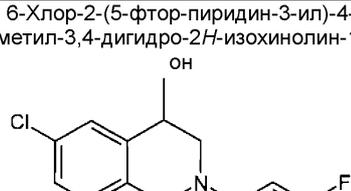
80	<p>6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-3<i>H</i>-имидазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(3,5-диметил-3<i>H</i>-имидазол-4-ил)-пиридин</p>	3[B]
81	<p>6-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>406,3</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 2-(5-бром-пиридин-3-илметил)-[1,2]тиазинан-1,1-диоксид (промежуточное соединение В-13)</p>	1
82	<p>6-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>392,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 3-бром-5-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-14)</p>	1

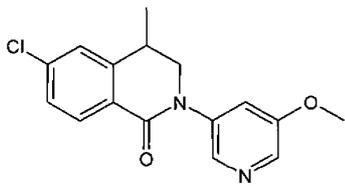
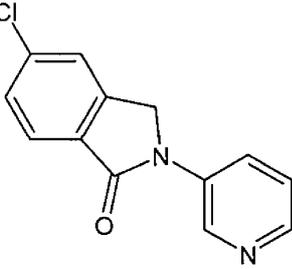
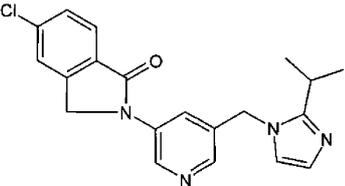
83	<p>6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>386,0</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (S)-1-(5-бром-пиридин-3-илметил)-5-(<i>трет</i>-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пирролидин-2-он (промежуточное соединение В-15) to 2-{5-[(S)-2-(<i>трет</i>-бутил-диметил-силанилоксиметил)-5-оксо-пирролидин-1-илметил]-пиридин-3-ил}-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (light brown amorphous solid, МС: 500,3, 502,3 (M+H⁺)) и последующее удаление защитной группы (4 М НСl в диоксане, MeOH 2 ч, КТ),</p>	1
84	<p>(S)-1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый эфир</p>  <p>400,0</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и (S)-1-(5-бром-пиридин-3-илметил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый эфир (промежуточное соединение В-16)</p>	1

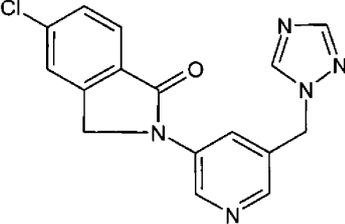
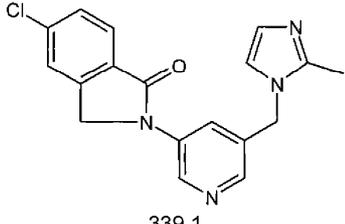
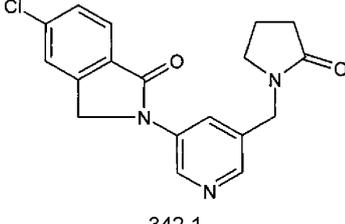
85	<p>6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	<p>6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	3[B]
86	<p>6-Хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>303,1</p>	<p>6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и (5-бром-пиридин-3-ил)-метанол</p>	3[B]
87	<p>6-Хлор-2-[5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>395,3</p>	<p>6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и 3-бром-5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-1)</p>	3[B]
88	<p>6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	<p>6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и 3-бром-пиридин</p>	3[B]

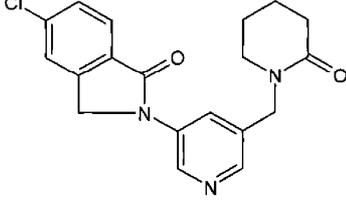
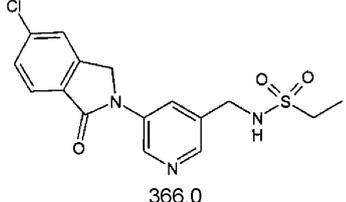
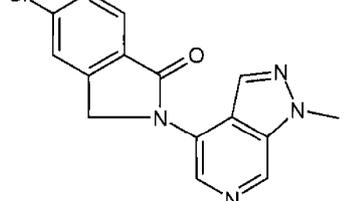
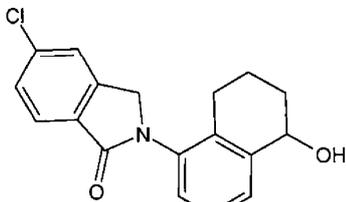
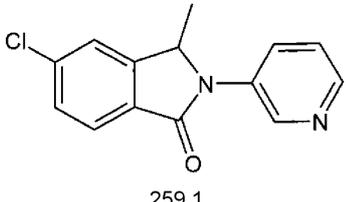
89	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>291,1</p>	<p>6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и 3-бром-5-фтор-пиридин</p>	3[B]
90	<p>6-Хлор-3-метил-2-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>274,1</p>	<p>6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1) и 5-бром-пиримидин</p>	3[B]
91	<p>(<i>R</i>)-6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	<p>(<i>R</i>)-6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1а) и 3-бром-пиридин</p>	3[B]
92	<p>(<i>S</i>)-6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	<p>(<i>S</i>)-6-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-1б) и 3-бром-пиридин</p>	3[B]
93	<p>8-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	<p>8-Хлор-3-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-3-2) и 3-бром-пиридин</p>	3[B]
94	<p>6-Метокси-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>255,2</p>	<p>6-Метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2<i>H</i>)-он и 3-бромпиридин</p>	1

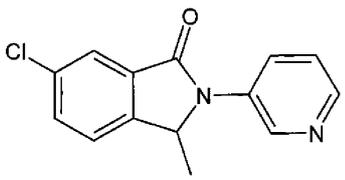
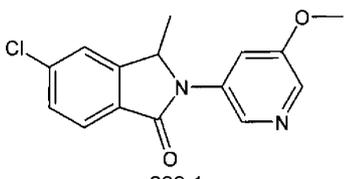
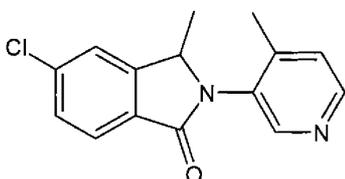
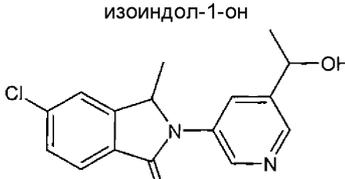
95	<p>5,6-Дихлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>293,0</p>	<p>5,6-Дихлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2<i>H</i>)-он и 3-йодпиридин</p>	1
96	<p>2-Хлор-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6<i>H</i>-[1,6]нафтиридин-5-он</p>  <p>290,2</p>	<p>2-Хлор-7,8-дигидро-6<i>H</i>-[1,6]нафтиридин-5-он (промежуточное соединение А-8) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	2
97	<p>2-Метокси-6-(5-метокси-пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6<i>H</i>-[1,6]нафтиридин-5-он</p>  <p>286,2</p>	<p>2-Метокси-7,8-дигидро-6<i>H</i>-[1,6]нафтиридин-5-он (промежуточное соединение А-9) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	2
98	<p>2-Метокси-6-пиридин-3-ил-7,8-дигидро-6<i>H</i>-[1,6]нафтиридин-5-он</p>  <p>256,1</p>	<p>2-Метокси-7,8-дигидро-6<i>H</i>-[1,6]нафтиридин-5-он (промежуточное соединение А-9) и 3-бром-пиридин</p>	3[B]
99	<p>6-Хлор-5-фтор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>307,1</p>	<p>6-Хлор-5-фтор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-1) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	2
100	<p>6-Хлор-7-фтор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>307,1</p>	<p>6-Хлор-7-фтор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-7) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	2

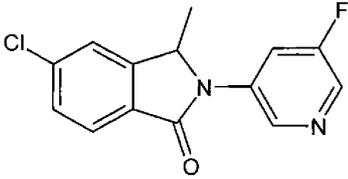
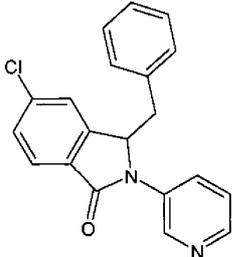
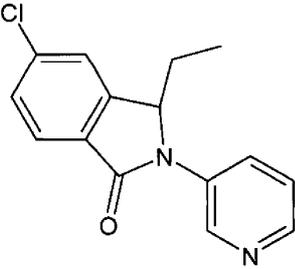
101	<p>6-Хлор-7-фтор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>277,1</p>	6-Хлор-7-фтор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-7) и 3-бром-пиридин	2
102	<p>6-Хлор-4,4-диметил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>287,2</p>	6-Хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-5) и 3-бром-пиридин	3[B]
103	<p>6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>317,2</p>	6-Хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-5) и 3-бром-5-метокси-пиридин	3[B]
104	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>305,2</p>	6-Хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-5) и 3-бром-5-фтор-пиридин	3[B]
105	<p>6-Хлор-4-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>273,1</p>	6-Хлор-4-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-4) и 3-бромпиридин	3[B]
106	<p>6-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>291,1</p>	6-Хлор-4-метил-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-4) и 3-бром-5-фтор-пиридин	3[B]

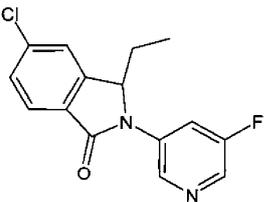
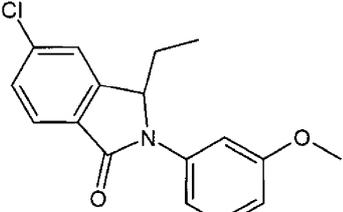
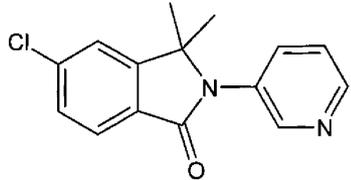
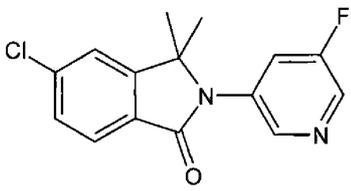
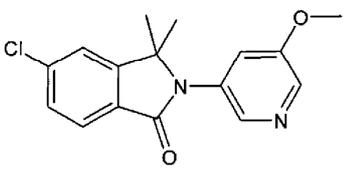
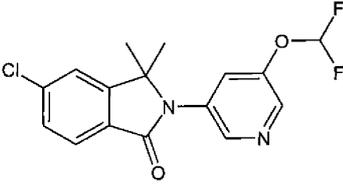
107	<p>6-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>303,2</p>	<p>6-Хлор-4-метил-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-4) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	3[B]
108	<p>5-Хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>245,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-йодпиридин</p>	1
109	<p>5-Хлор-2-[5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>367,0</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-бром-5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-1)</p>	1

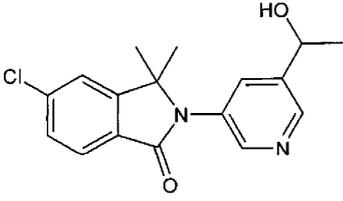
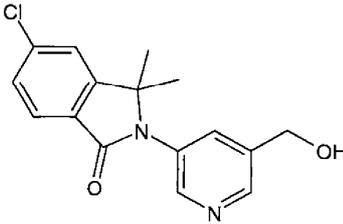
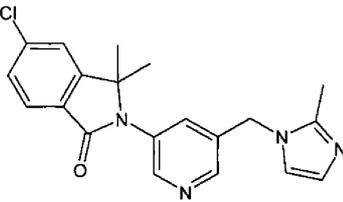
110	<p>5-Хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>326,2</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-бром-5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин (промежуточное соединение В-3)</p>	1
111	<p>5-Хлор-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>339,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-бром-5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-2)</p>	1
112	<p>5-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>342,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 1-(5-бром-пиридин-3-илметил)-пирролидин-2-он (промежуточное соединение В-4)</p>	1

113	<p>5-Хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>372,2</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 3-бром-5-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-6)	1
114	<p>5-Хлор-2-[5-(2-оксо-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>356,3</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 1-(5-бром-пиридин-3-илметил)-пиперидин-2-он (промежуточное соединение В-5)	1
115	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>366,0</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и этансульфоновой кислоты (5-бром-пиридин-3-илметил)-амид (промежуточное соединение В-7)	1
116	<p>5-Хлор-2-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>299,2</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин	1
117	<p>5-Хлор-2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>315,0</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ол (промежуточное соединение В-11)	1
118	<p>5-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>259,1</p>	5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-10) и 3-бромпиридин	3[B]

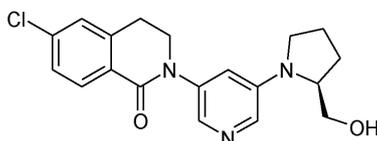
119	<p>6-Хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>259,1</p>	<p>6-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-11) и 3-бромпиридин</p>	3[B]
120	<p>5-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>289,1</p>	<p>5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-10) и 3-бром-5-метокси-пиридин</p>	2
121	<p>5-Хлор-3-метил-2-(4-метил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>273,1</p>	<p>5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-10) и 3-бром-5-метил-пиридин</p>	2
122	<p>5-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>303,1</p>	<p>5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-10) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол</p>	2

123	<p>5-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>277,1</p>	<p>5-Хлор-3-метил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-10) и 3-бром-5-фтор-пиридин</p>	2
124	<p>3-Бензил-5-хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>335,1</p>	<p>3-Бензил-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-14) и 3-бром-пиридин</p>	2
125	<p>5-Хлор-3-этил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>273,2</p>	<p>5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13) и 3-бром-пиридин</p>	2

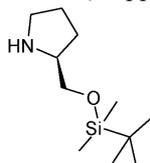
126	5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  291,2	5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13) и 3-бром-5-фтор-пиридин	2
127	5-Хлор-3-этил-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  303,2	5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13) и 3-бром-5-метокси-пиридин	2
128	5-Хлор-3,3-диметил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  273,1	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бромпиридин	3[B]
129	5-Хлор-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  291,1	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-фтор-пиридин	3[B]
130	5-Хлор-2-(5-метокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  303,1	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-метокси-пиридин	3[B]
131	5-Хлор-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  339,2	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин	2

132	5-Хлор-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  317,2	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол	2
133	5-Хлор-2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  303,2	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и (5-бром-пиридин-3-ил)-метанол	2
134	5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  367,1	5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин (промежуточное соединение В-2)	3[B]

Пример 135. 6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



[A] (S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин



К раствору (S)пирролидин-2-илметанола (0,69 г, 6,82 ммоль) в ДХМ (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли триэтиламин (TEA) (1,38 г, 13,6 ммоль), а затем TBDMS-Cl (1,03 г, 6,82 ммоль) в ДХМ (3 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и наливали в NH₄Cl (20 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухости с получением соединения, указанного в заголовке (1,11 г, 76%), в виде желтого масла. МС: 216,2 (M+H⁺).

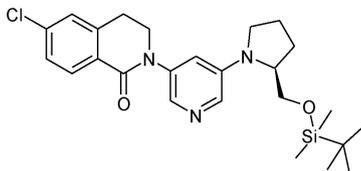
[B] 3-Бром-5-[(S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин



К раствору сырого (S)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пирролидина (0,455 г, 2,11 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (0,039 г, 0,042 ммоль) и рац-BINAP (0,066 г, 0,106 ммоль). Раствор

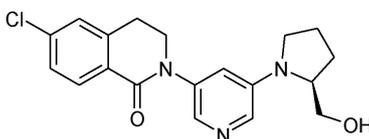
продувавали аргоном и нагревали до 85°C в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли трет-бутилат натрия (0,406 г, 4,22 ммоль) и 3,5-дибромпиридин (0,5 г, 2,11 ммоль), а затем реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь наливали в насыщенный раствор NH₄Cl (20 мл), и водный слой экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (0,412 г, 53%) в виде желтого масла. МС: 371,0, 372,9 (M+H⁺).

[C] 2-{5-[(S)-2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



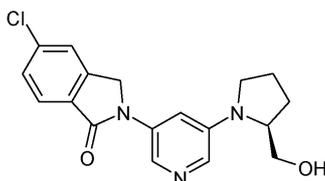
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения В-8, 6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (промежуточное соединение А-2) подвергали сочетанию с 3-бром-5-[(S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридином с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла. МС: 472,2 (M+H⁺).

[D] 6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



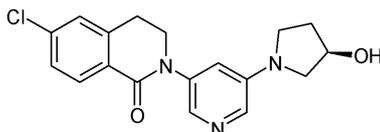
К раствору 2-{5-[(S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (0,110 г, 0,233 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (0,233 мл, 0,932 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выпаривали до сухости, остаток разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали NaHCO₃ (10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH (1% NH₄OH)-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (0,06 г, 72%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 358,0 (M+H⁺).

Пример 136. 5-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он

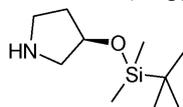


По аналогии с методами, описанным для получения примера 135, 3-бром-5-[(S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин (пример 135[B]) подвергали взаимодействию с 5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-оном с получением 2-{5-[(S)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-она, который подвергали удалению защиты 4 M HCl в диоксане с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 344,0 (M+H⁺).

Пример 137. 6-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



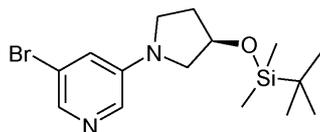
[A] (R)-3-Бром-5-(3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пирролидин-1-ил)пиридин



По аналогии с методом, описанным для получения примера 135[A], (R)пирролидин-3-ол подвергали взаимодействию с TBDMS-Cl в присутствии TEA с получением соединения, указанного в заголовке, в

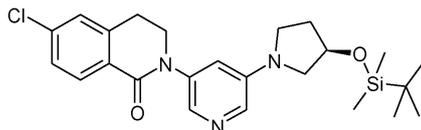
виде желтого масла. МС: 202,2 (M+H⁺).

[B] 3-Бром-5-[(R)-3-(трет-бутилдиметил-силанилокси)пирролидин-1-ил]пиридин



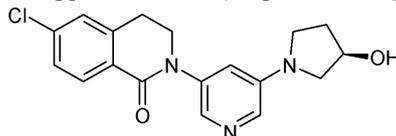
По аналогии с методом, описанным для получения 135[B], (R)-3-бром-5-(3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пирролидин-1-ил)пиридин подвергали взаимодействию с 3,5-дибромпиридином в присутствии Pd₂(dba)₃, рац-BINAP и трет-бутилатом натрия с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла. МС: 357,1, 359,0 (M+H⁺).

[C] 2-{5-[(R)-3-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он



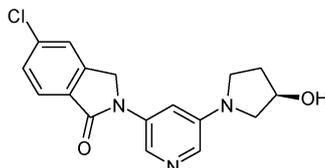
По аналогии с методом, описанным для получения промежуточного соединения В-8, 6-хлор-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-он (промежуточное соединение А-2) подвергали сочетанию с 3-бром-5-[(R)-3-(трет-бутилдиметил-силанилокси)пирролидин-1-ил]пиридином с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла. МС: 458,2 (M+H⁺).

[D] 6-Хлор-2-[5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он



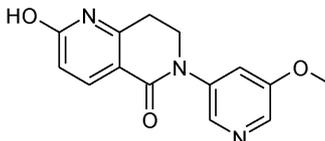
По аналогии с методом, описанным в примере 135[D], 2-{5-[(R)-3-(трет-бутилдиметил-силанилокси)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохиолин-1-он подвергали удалению защиты 4 M HCl в диоксане с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белой пены. МС: 344,0 (M+H⁺).

Пример 138. 5-Хлор-2-[5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он



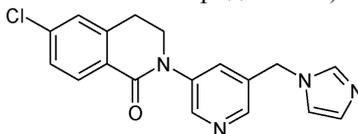
По аналогии с методами, описанными для получения примера 137, 3-бром-5-[(R)-3-(трет-бутилдиметил-силанилокси)пирролидин-1-ил]пиридин (пример 137[B]) подвергли взаимодействию с 5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-оном с получением 2-{5-[(R)-3-(трет-бутилдиметил-силанилокси)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-она, который затем подвергали удалению защиты 4 M HCl в диоксане с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 330,1 (M+H⁺).

Пример 139. 2-Гидрокси-6-(5-метоксипиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он

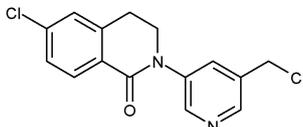


2-Метокси-6-(5-метоксипиридин-3-ил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он (445 мг, 1,56 ммоль) (пример 97) суспендировали в 2 мл водного раствора концентрированной HCl в 1,4-диоксане (2:1) и нагревали при 80°C в течение 3 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. После экстракции между EtOAc и H₂O органический слой промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (4,9 мг), в виде белого твердого вещества. МС: 270,2 (M+H⁺).

Пример 140. 6-Хлор-2-(5-имидазол-1-илметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

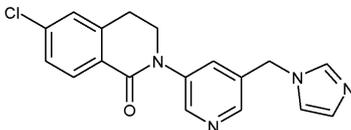


[А] 6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он



Тионилхлорид (1,4 мл, 19,0 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору 6-хлор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (пример 3[В]) (1,1 г, 3,8 ммоль) в ДХМ (50 мл). После добавления реакцию смесь перемешивали при 2-5°C в течение 2 ч, после чего ее налили в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (1,42 г, 92%) в виде светло-желтоватого твердого вещества. МС: 307,0 и 309,0 (М+Н⁺).

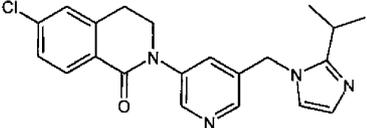
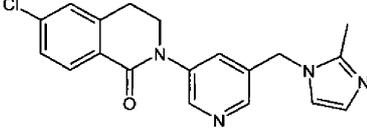
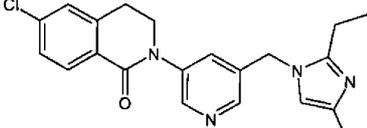
[В] 6-Хлор-2-(5-имидазол-1-илметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

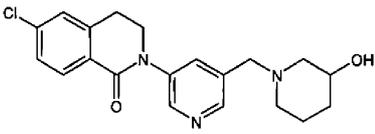
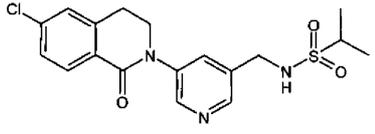
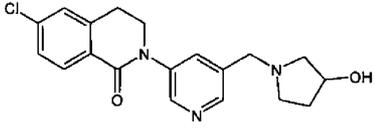
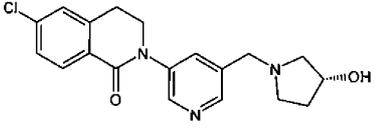


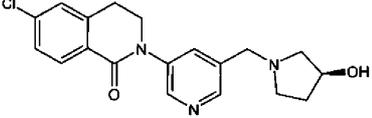
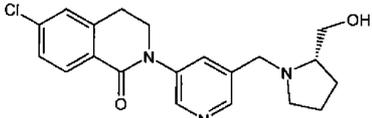
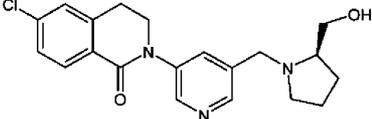
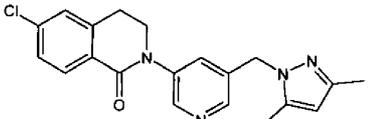
К раствору 1Н-имидазола (50 мг, 0,73 ммоль), растворенного в ДМФ (5,0 мл), добавляли NaNH (60% дисперсия в минеральном масле, 25 мг, 0,63 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 2-5°C в течение 0,5 ч, после чего добавляли 6-хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он (пример 140[А]) (85 мг, 0,28 ммоль). Затем смесь перемешивали при 2-5°C дополнительно в течение 2 ч, после чего ее подогрели до комнатной температуры и налили в воду (5,0 мл). После экстракции EtOAc (2×50 мл) органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (30 мг, 31%), в виде белой пены. МС: 339,2 (М+Н⁺).

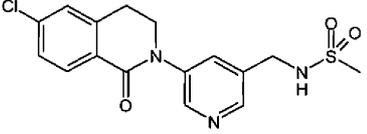
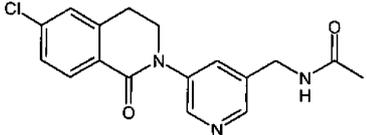
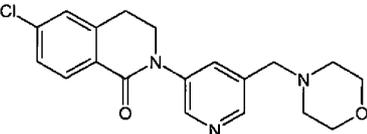
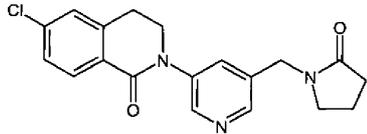
Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 2, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 140, используя соответствующие исходные вещества.

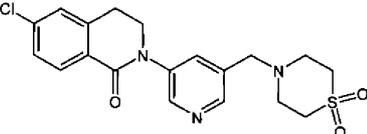
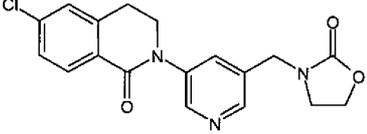
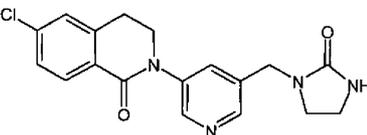
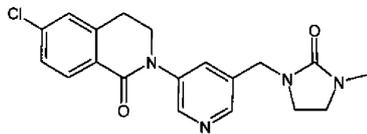
Таблица 2

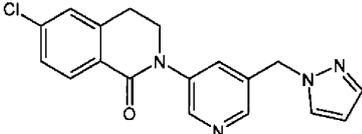
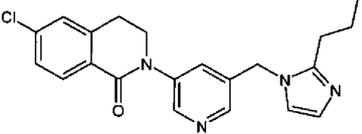
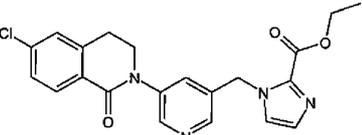
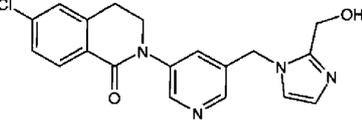
Пример	Название/Структура соединения МС (М+Н) ⁺	Исходные вещества
141	<p>6-Хлор-2-[5-(2-изопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>381,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-изопропил-1H-имидазол
142	<p>6-Хлор-2-[5-(2-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-метил-1H-имидазол
143	<p>6-Хлор-2-[5-(2-этил-4-метил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>381,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-этил-4-метил-1H-имидазол

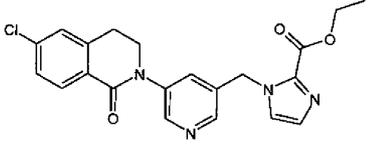
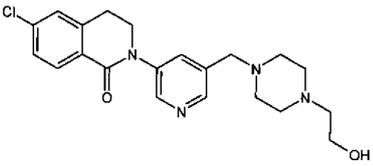
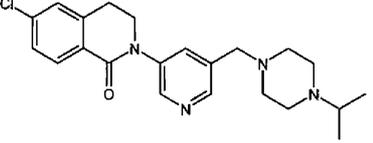
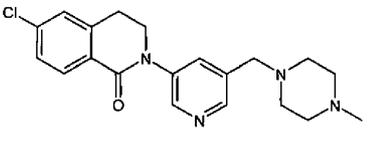
144	<p>6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и пиперидин-3-ол
145	<p>Пропан-2-сульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>394,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и пропан-2-сульфоновой кислоты амид
146	<p>6-Хлор-2-[5-(3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>358,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и пирролидин-3-ол
147	<p>6-Хлор-2-[5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>358,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (R)-пирролидин-3-ол

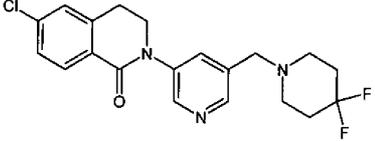
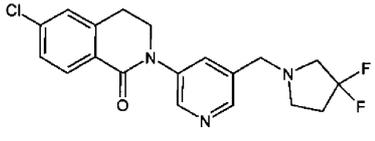
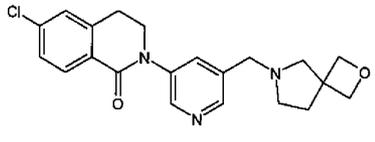
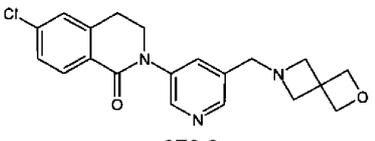
148	<p>6-Хлор-2-[5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>358,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (S)-пирролидин-3-ол
149	<p>6-Хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (S)-1-пирролидин-2-ил-метанол
150	<p>6-Хлор-2-[5-((R)-2-гидроксиметил-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>372,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (R)-1-пирролидин-2-ил-метанол
151	<p>6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>367,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3,5-диметил-1H-пиразол

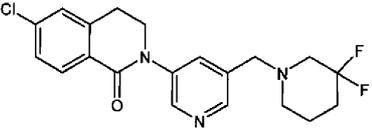
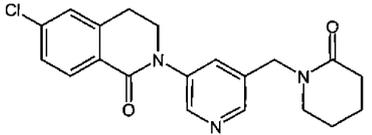
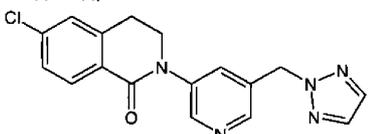
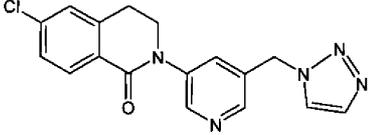
152	<p>N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>366,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и метансульфонамид</p>
153	<p>N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-ацетамид</p>  <p>330,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и ацетамид</p>
154	<p>6-Хлор-2-(5-морфолин-4-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>358,3</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и морфолин</p>
155	<p>6-Хлор-2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>356,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и пирролидин-2-он</p>

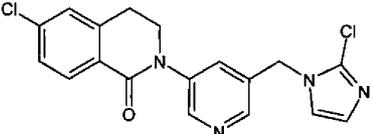
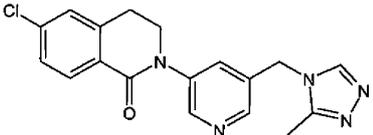
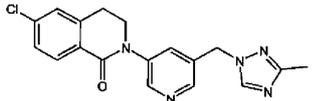
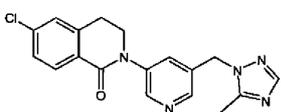
156	<p>6-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохиолин-1-он</p>  <p>406,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохиолин-1-он (пример 140[A]) и тиоморфолин-1,1-диоксид</p>
157	<p>6-Хлор-2-[5-(2-оксо-оксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохиолин-1-он</p>  <p>358,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохиолин-1-он (пример 140[A]) и оксазолидин-2-он</p>
158	<p>6-Хлор-2-[5-(2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохиолин-1-он</p>  <p>357,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохиолин-1-он (пример 140[A]) и имидазолидин-2-он</p>
159	<p>6-Хлор-2-[5-(3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохиолин-1-он</p>  <p>371,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохиолин-1-он (пример 140[A]) и 1-метил-имидазолидин-2-он</p>

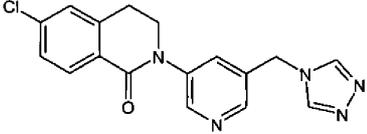
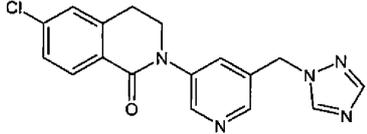
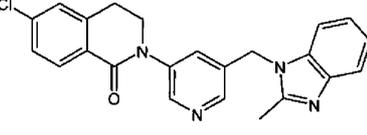
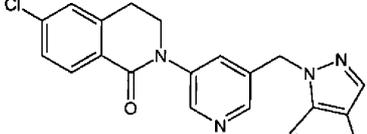
160	<p>6-Хлор-2-(5-пиразол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>339,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1<i>H</i>-пиразол</p>
161	<p>6-Хлор-2-[5-(2-пропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>381,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-пропил-1<i>H</i>-имидазол</p>
162	<p>1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-1<i>H</i>-имидазол-2-карбоновой кислоты этиловый эфир</p>  <p>411,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1<i>H</i>-имидазол-2-карбоновой кислоты этиловый эфир</p>
163	<p>6-Хлор-2-[5-(2-гидроксиметил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>369,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (1<i>H</i>-имидазол-2-ил)-метанол</p>

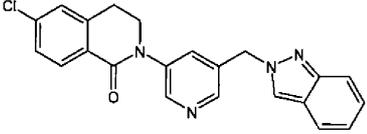
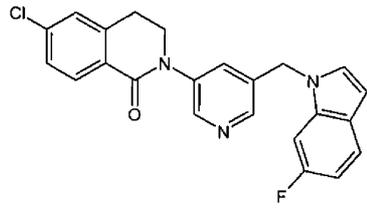
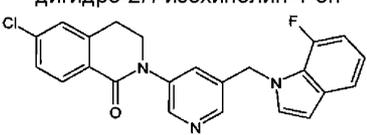
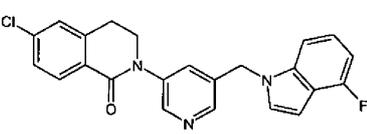
164	<p>6-Хлор-2-[5-(оксетан-3-иламинометил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>344,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и оксетан-3-иламин
165	<p>6-Хлор-2-[5-[4-(2-гидрокси-этил)-пиперазин-1-илметил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>401,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-пиперазин-1-ил-этанол
166	<p>6-Хлор-2-[5-(4-изопропилпиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>399,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1-изопропилпиперазине
167	<p>6-Хлор-2-[5-(4-метилпиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>371,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1-метилпиперазине

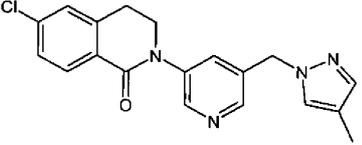
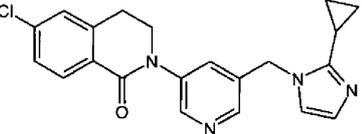
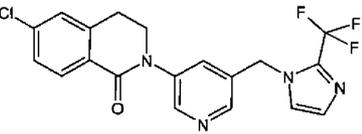
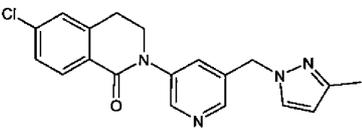
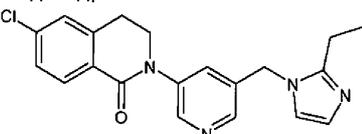
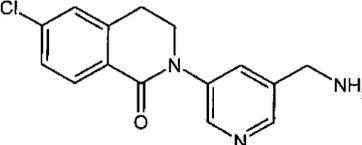
168	<p>6-Хлор-2-[5-(4,4-дифтор-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>392,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 4,4-дифтор-пиперидин</p>
169	<p>6-Хлор-2-[5-(3,3-дифтор-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>378,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3,3-дифтор-пирролидин</p>
170	<p>6-Хлор-2-[5-(2-окса-6-азаспиро[3,4]окт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>384,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-окса-6-азаспиро[3,4]octane</p>
171	<p>6-Хлор-2-[5-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гепт-6-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>370,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан</p>

172	<p>6-Хлор-2-[5-(3,3-дифтор-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>392,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3,3-дифтор-пиперидин</p>
173	<p>6-Хлор-2-[5-(2-оксо-пиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>370,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и пиперидин-2-он</p>
174	<p>6-Хлор-2-(5-[1,2,3]триазол-2-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>340,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2H-[1,2,3]триазол</p>
175	<p>6-Хлор-2-(5-[1,2,3]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>340,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1H-[1,2,3]триазол</p>

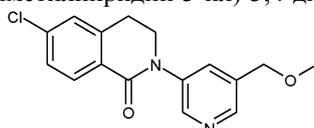
176	<p>6-Хлор-2-[5-(2-хлор-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>373,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-хлор-1H-имидазол</p>
177	<p>6-Хлор-2-[5-(3-метил-[1,2,4]триазол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>354,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3-метил-4H-[1,2,4]триазол</p>
178	<p>6-Хлор-2-[5-(5-метил-[1,2,4]триазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он; смесь с 6-хлор-2-[5-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-оном</p>   <p>354,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 5-метил-1H-[1,2,4]триазол</p>

179	<p>6-Хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-4-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>340,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 4H-[1,2,4]триазол</p>
180	<p>6-Хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>340,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1H-[1,2,4]триазол</p>
181	<p>6-Хлор-2-[5-(2-метил-бензоимидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>403,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-метил-1H-бензоимидазол</p>
182	<p>6-Хлор-2-(5-индазол-1-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>389,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1H-индазол</p>

183	<p>6-Хлор-2-(5-индазол-2-илметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>389,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2H-индазол</p>
184	<p>6-Хлор-2-[5-(6-фтор-индол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>406,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 6-фтор-1H-индол</p>
185	<p>6-Хлор-2-[5-(7-фтор-индол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>406,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 7-фтор-1H-индол</p>
186	<p>6-Хлор-2-[5-(4-фтор-индол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>406,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 4-фтор-1H-индол</p>

187	6-Хлор-2-[5-(4-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  353,1	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 4-метил-1H-пиразол
188	6-Хлор-2-[5-(2-циклопропил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  379,3	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-циклопропил-1H-имидазол
189	6-Хлор-2-[5-(2-трифторметил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  407,2	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-трифторметил-1H-имидазол
190	6-Хлор-2-[5-(3-метил-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  353,2	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3-метил-1H-пиразол
191	6-Хлор-2-[5-(2-этил-имидазол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  367,1	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-этил-1H-имидазол
192	2-(5-Аминометил-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  288,2	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1,6 М аммиак в диоксане

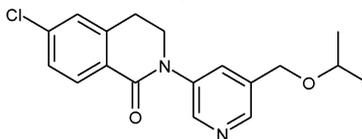
Пример 193. 6-Хлор-2-(5-метоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



К раствору 6-хлор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (пример 3)

(28,8 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaN (8 мг, 0,2 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при комнатной температуре. После прекращения выделения водорода раствор метилиодида (0,2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям, и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (4,5 мг, 14,8%), в виде белого твердого вещества. МС: (M+H)⁺ 303,1.

Пример 194. 6-Хлор-2-(5-изопропоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

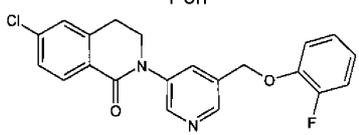
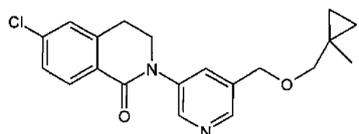
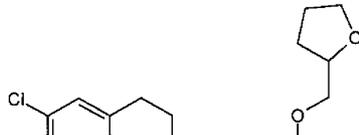
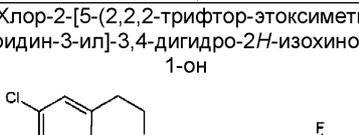
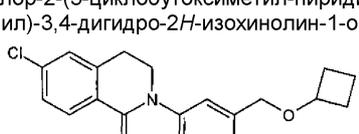


К раствору пропан-2-ола (3,6 мг, 0,06 ммоль) в сухом ДМФ (1 мл) добавляли NaN (1,5 мг, 0,06 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего добавляли 6-хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (15 мг, 0,05 ммоль, пример 140[A]). Затем полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ее налили в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (8 мг, 48%), в виде белого твердого вещества. МС: 331,1 (M+H)⁺.

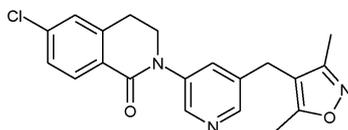
Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 3, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 194, используя соответствующие исходные вещества.

Таблица 3

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) ⁺	Исходные вещества
195	6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-метил-этоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он 385,1	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1,1,1-трифтор-пропан-2-ол
196	6-Хлор-2-[5-[2-(1-метил-пирролидин-2-ил)-этоксиметил]-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он 400,2	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-(1-метил-пирролидин-2-ил)-этанол
197	6-Хлор-2-(5-циклопентилоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он 357,2	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и циклопентанол
198	6-Хлор-2-(5-циклопропилметоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он 343,2	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и циклопропил-метанол

199	<p>6-Хлор-2-[5-(2-фтор-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>383,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-фтор-phenol
200	<p>6-Хлор-2-[5-(1-метил-циклопропилметоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>357,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (1-метил-циклопропил)-метанол
201	<p>6-Хлор-2-[5-(тетрагидро-фуран-2-илметоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>373,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140[A]) и (тетрагидро-фуран-2-ил)-метанол
202	<p>6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-этоксиметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>371,1</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2,2,2-трифтор-этанол
203	<p>6-Хлор-2-(5-циклобутоксиметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>343,2</p>	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140[A]) и циклобутанол

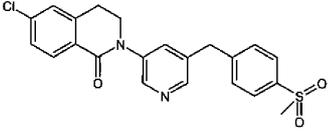
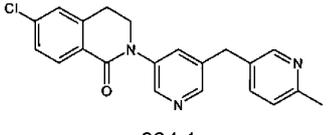
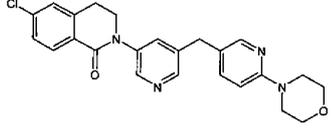
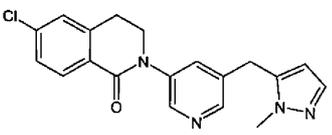
Пример 204. 6-Хлор-2-[5-(3,5-диметилизоксазол-4-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он

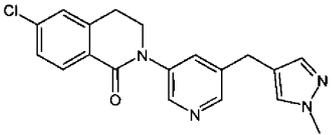
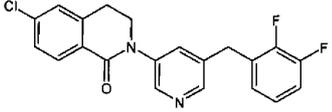
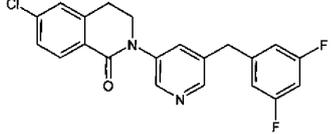
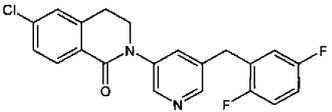


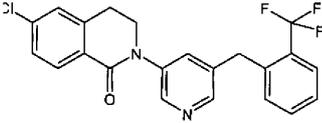
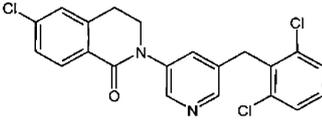
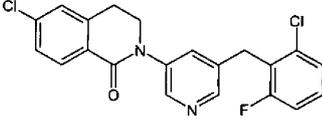
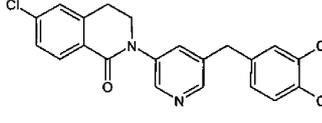
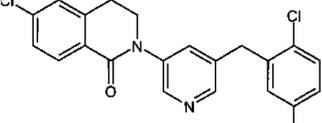
6-Хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-он (пример 140[A]) (75 мг, 0,25 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (18 мг, 0,025 ммоль), Na₂CO₃ (80 мг, 0,75 ммоль) и 3,5-диметилизоксазол-4-бороновую кислоту (45 мг, 0,32 ммоль) растворяли в диоксане (4,0 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×125 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (10 мг, 10,9%) в виде светло-желтоватого твердого вещества. МС: 368,2 (М+Н⁺).

Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 4, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 204, используя соответствующие исходные вещества.

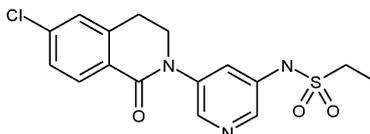
Таблица 4

205	<p>6-Хлор-2-[5-(4-метансульфонил-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>427,2</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 4-(метилсульфонил)фенилбороновая кислота</p>
206	<p>6-Хлор-2-[5-(6-метил-пиридин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>364,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-метил-5-пиридинилбороновая кислота</p>
207	<p>6-Хлор-2-[5-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>435,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-(морфолин-4-ил)пиридин-5-бороновой кислоты пинаколовый эфир</p>
208	<p>6-Хлор-2-[5-(2-метил-2H-пиразол-3-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A])) и 1-метил-1H-пиразол-5-бороновой кислоты пинаколовый эфир</p>

209	<p>6-Хлор-2-[5-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-илметил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир</p>
210	<p>6-Хлор-2-[5-(2,3-дифторбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2,3-дифторфенилбороновая кислота</p>
211	<p>6-Хлор-2-[5-(3,5-дифторбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3,5-дифторфенилбороновая кислота</p>
212	<p>6-Хлор-2-[5-(2,5-дифторбензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2,5-дифторфенилбороновая кислота</p>

213	6-Хлор-2-[5-(2-трифторметил-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  417,1	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2-трифторметилфенилбороновая кислота
214	6-Хлор-2-[5-(2,6-дихлор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  417,1	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2,6-дихлорфенилбороновая кислота
215	6-Хлор-2-[5-(2-хлор-6-фтор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  401,1	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2,6-дихлорфенилбороновая кислота
216	6-Хлор-2-[5-(3,4-дихлор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  417,1	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 3,4-дихлорфенилбороновая кислота
217	6-Хлор-2-[5-(2,5-дихлор-бензил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  417,1	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 140[A]) и 2,5-дихлорфенилбороновая кислота

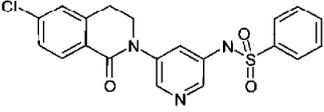
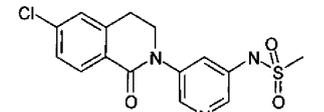
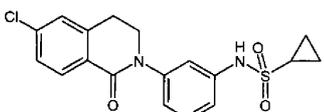
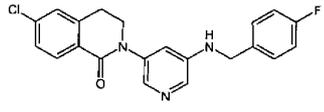
Пример 218. Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]амид

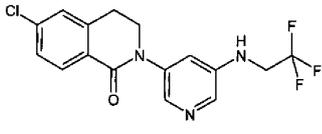
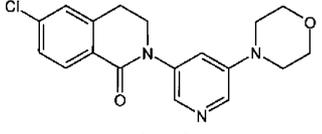
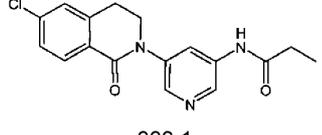
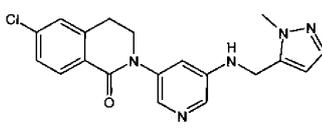
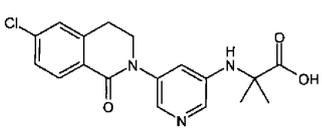
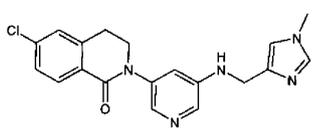


CuI (1,9 мг, 0,01 ммоль), L-пролин (2,3 мг, 0,02 ммоль) и Cs₂CO₃ (65 мг, 0,2 ммоль) добавляли в раствор 2-(5-бромпиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (пример 7) (33,7 мг, 0,1 ммоль) и этансульфоновой кислоты амида (10,9 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (3 мл). Полученную в результате реакцию смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (7,3 мг, 20%), в виде белого твердого вещества. МС: 366,1 (M+H⁺).

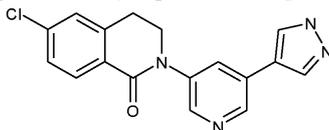
Следующие соединения, перечисленные в табл. 5, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 218, используя соответствующие исходные вещества.

Таблица 5

Пример	Название/Структура соединения МС (М+Н) ⁺	Исходные вещества
219	<p><i>N</i>-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-бензолсульфонамид</p>  <p>414,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и бензолсульфонамид
220	<p><i>N</i>-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-метансульфонамид</p>  <p>352,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и метансульфонамид
221	<p>Циклопропансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-амид</p>  <p>378,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и циклопропансульфоновой кислоты амид
222	<p>6-Хлор-2-[5-(4-фтор-бензиламино)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он</p>  <p>382,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 7) и 4-фтор-бензиламин

223	<p>6-Хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-этиламино)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>356,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 2,2,2-трифтор-этиламин
224	<p>6-Хлор-2-(5-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>344,2</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и морфолин
225	<p>N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-пропионамид</p>  <p>330,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и пропионамид
226	<p>6-Хлор-2-{5-[(2-метил-2H-пиразол-3-илметил)-амино]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>368,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метанамин
227	<p>2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-иламино]-2-метилпропионовая кислота</p>  <p>360,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 2-амино-2-метилпропионовая кислота
228	<p>6-Хлор-2-{5-[(1-метил-1H-имидазол-4-илметил)-амино]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>368,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 4-(аминометил)-1-метил-1H-имидазол

Пример 229. 6-Хлор-2-[5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

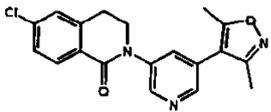
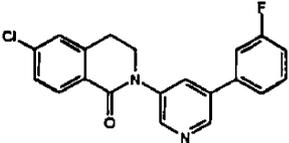
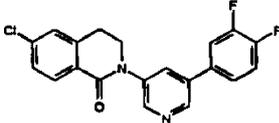
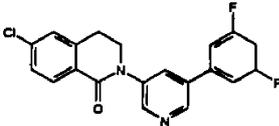
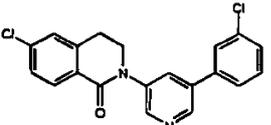


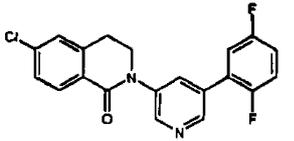
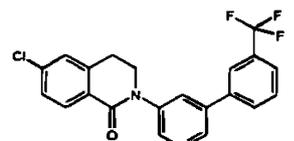
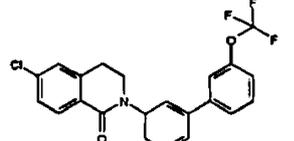
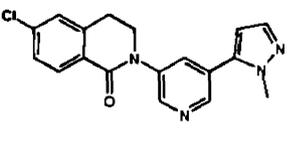
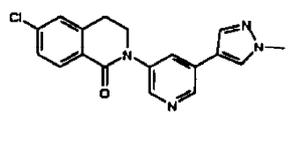
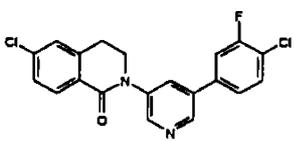
2-(5-Бромпиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) (34 мг, 0,1 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (5,8 мг, 0,005 ммоль), K₂CO₃ (27,6 мг, 0,2 ммоль) и 1H-пиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (29,1 мг, 0,15 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл). Полученную в результате реакцию смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 45 мин, после чего ее наливали в H₂O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высуши-

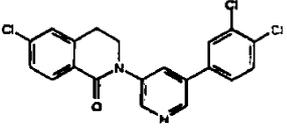
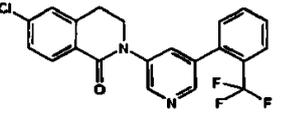
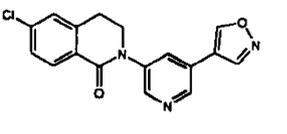
вали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (9 мг, 28%), в виде белого твердого вещества. МС: 325,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 6, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 229, используя соответствующие исходные вещества.

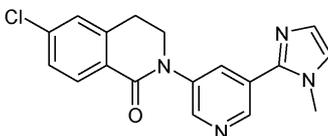
Таблица 6

Пример	Название/Структура соединения МС ($\text{M}+\text{H}^+$) ⁺	Исходные вещества
230	6-Хлор-2-[5-(3,5-диметил-изоксазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  354,1	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3,5-диметилизоксазол-4-бороновая кислота
231	6-Хлор-2-[5-(3-фтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  353,1	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3-фторфенилбороновая кислота
232	6-Хлор-2-[5-(3,4-дифтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  371,1	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3,4-дифторфенилбороновая кислота
233	6-Хлор-2-[5-(3,5-дифтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  371,1	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3,5-дифторфенилбороновая кислота
234	6-Хлор-2-[5-(3-хлор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  369,1	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3-хлорфенилбороновая кислота

235	<p>6-Хлор-2-[5-(2,5-дифтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>371,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 2,5-дифторфенилбороновая кислота</p>
236	<p>6-Хлор-2-[5-(3-трифторметил-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>403,2</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3-трифторметилфенилбороновая кислота</p>
237	<p>6-Хлор-2-[5-(3-трифторметоксифенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>419,2</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3-трифторметоксифенилбороновая кислота</p>
238	<p>6-Хлор-2-[5-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>339,2</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 1-метил-1H-пиразол-5-бороновой кислоты пинаколовый эфир</p>
239	<p>6-Хлор-2-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>339,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновая кислота</p>
240	<p>6-Хлор-2-[5-(4-хлор-3-фтор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>387,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 4-хлор-3-фторфенилбороновая кислота</p>

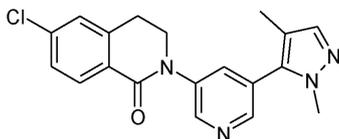
241	6-Хлор-2-[5-(3,4-дихлор-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  403,1	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3,4-дихлорфенилбороновая кислота
242	6-Хлор-2-[5-(2-трифторметил-фенил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  403,1	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 2-трифторметилфенилбороновая кислота
243	6-Хлор-2-(5-изоксазол-4-ил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  326,1	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 4-изоксазолбороновой кислоты пинаколовый эфир

Пример 244. 6-Хлор-2-[5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



К перемешанной суспензии цинковой пыли (130 мг, 1,98 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,02 мл). Смесь нагревали феном до прекращения выделения пузырьков газа этилена. Затем к описанной выше суспензии добавляли TMS-Cl (0,02 мл) и 2-бром-1-метил-1H-имидазол (0,07 мл, 0,66 ммоль) и давали ей перемешиваться при КТ в течение 30 мин с последующим добавлением 2-(5-бромпиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (74 мг, 0,22 ммоль, пример 7) и Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,011 ммоль). Затем полученную в результате реакцию смесь нагревали до 90°C в течение 6 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (12,0 мг, 16,2%), в виде белой пены. МС: 339,1 (M+H⁺).

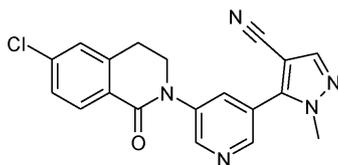
Пример 245. 6-Хлор-2-[5-(2,4-диметил-2H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



К перемешанному раствору 2-(5-бромпиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (пример 7) (80 мг, 0,25 ммоль) и 1,4-диметил-1H-пиразола (23 мг, 0,25 ммоль) в NMP (2,0 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (2,0 мг, 0,008 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)дифенил (DavePhos) (6,3 мг, 0,016 ммоль), Вu₄NOAc (153 мг, 0,5 ммоль) и изомасляную кислоту (0,085 мл, 0,08 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь нагревали до 100°C в течение 6 ч, после чего ее наливали в H₂O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×90 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (8,7 мг, 9,9%), в виде желтого твердого вещества. МС: 353,1 (M+H⁺).

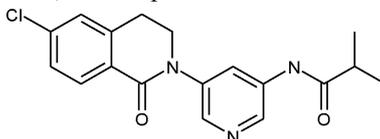
Пример 246. 5-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-1H-

пиразол-4-карбонитрил



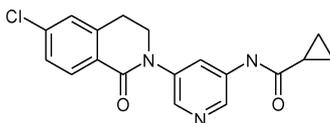
Соединение, указанное в заголовке, было получено по аналогии с методом, описанным для получения примера 245, используя 1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил в качестве исходного вещества.

Пример 247. N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]изобутирамид



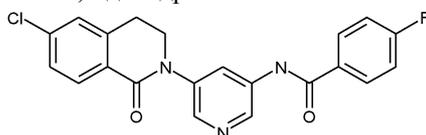
К раствору 2-(5-аминопиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (27,3 мг, 0,1 ммоль, пример 15) в сухом ДМФ (2 мл) добавляли при 0°C NaH (3,0 мг, 0,12 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего в реакционную смесь добавляли изобутирилхлорид (12,7 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч, а затем наливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2x5 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (8,1 мг, 24%), в виде белого твердого вещества. МС: 344,1 (M+H⁺).

Пример 248. Циклопропанкарбоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]амид



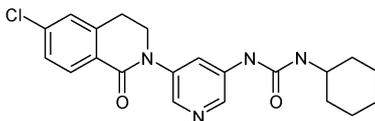
По аналогии с методом, описанным для получения примера 247, соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя циклопропанкарбоновой кислоты хлорид в качестве соответствующего исходного вещества. МС: 342,1 (M+H⁺).

Пример 249. N-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]-4-фторбензамид



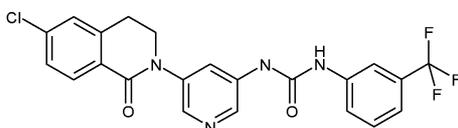
По аналогии с методом, описанным для получения примера 247, соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя 4-фтор-бензоилхлорид в качестве соответствующего исходного вещества. МС: 396,1 (M+H⁺).

Пример 250. 1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]-3-циклогексилмочевина



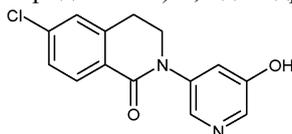
2-(5-Аминопиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (27,3 мг, 0,1 ммоль, пример 17) добавляли к раствору изоцианато-циклогексана (12,5 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После выпаривания растворителя при пониженном давлении получили сырой продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (8,0 мг, 20%). МС: 399,2 (M+H⁺).

Пример 251. 1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевина



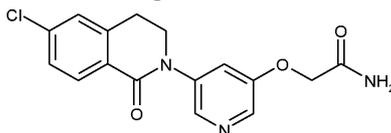
По аналогии с методом, описанным для получения примера 250, соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя 1-изоцианато-3-трифторметил-бензол в качестве соответствующего исходного вещества. МС: 461,3 (M+H⁺).

Пример 252. 6-Хлор-2-(5-гидроксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

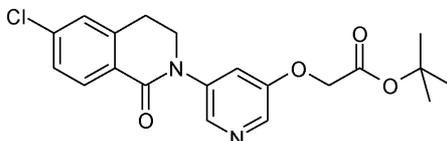


6-Хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он (1,44 г, 5 ммоль, пример 10) растворяли в водном растворе HBr (48%, 20 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь осторожно нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (1,02 г, 74%) в виде коричневого масла. МС: 275,1 (M+H⁺).

Пример 253. 2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-илокси]ацетамид

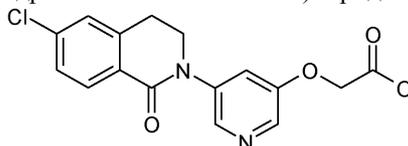


[А] [5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-илокси]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир



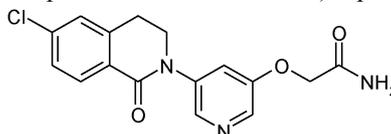
NaH (38 мг, 1,5 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-2-(5-гидроксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (288 мг, 1,0 ммоль, пример 252) в сухом ДМФ (5 мл) при 0°C. После перемешивания при КТ в течение 10 мин добавляли бромуксусной кислоты трет-бутиловый эфир (234 мг, 1,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, после чего ее наливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (320 мг, 82%) в виде твердого вещества МС: 389,8 (M+H⁺).

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



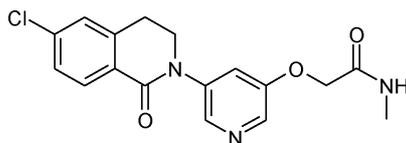
Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли к раствору 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-илокси]уксусной кислоты трет-бутилового эфира (388 мг, 1 ммоль) в ДХМ (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, после чего ее наливали в воду и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (320 мг, 96%) в виде твердого вещества МС: 333,1 (M+H⁺).

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



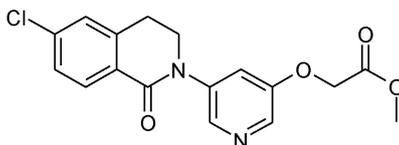
НАТУ (38 мг, 0,1 ммоль), Et₃N (10,1 мг, 0,1 ммоль) и аммиак (1,6 М в 1,4-диоксане, 125 мкл, 0,2 ммоль) добавляли в раствор [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-илокси]уксусной кислоты (33,2 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, после чего ее наливали в воду и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (5,4 мг, 16%), в виде белого твердого вещества. МС: 332,1 (M+H⁺).

Пример 254. 2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-илокси]-N-метил-ацетамид



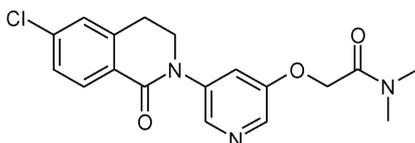
По аналогии с методом, описанным для получения примера 253[C], соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя метиламин в качестве соответствующего исходного вещества. МС: 346,2 (M+H⁺).

Пример 255. [5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-илокси]уксусной кислоты метиловый эфир



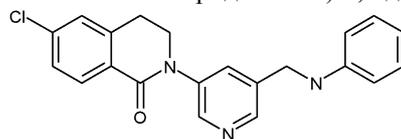
По аналогии с методом, описанным для получения примера 253[A], соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя бромуксусной кислоты метиловый эфир в качестве соответствующего исходного вещества. МС: 347,1 (M+H⁺).

Пример 256. 2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-илокси]-N,N-диметил-ацетамид



По аналогии с методом, описанным для получения примера 253[C], соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя диметиламин в качестве соответствующего исходного вещества. МС: 360,1 (M+H⁺).

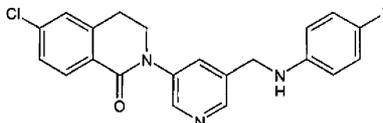
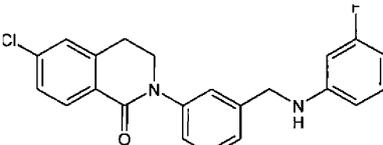
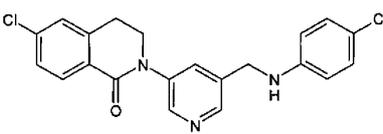
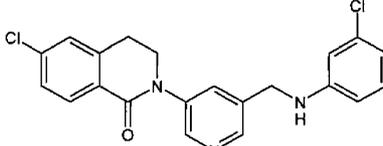
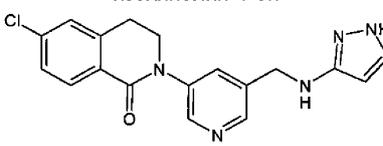
Пример 257. 6-Хлор-2-(5-фениламинометилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он



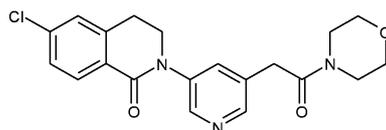
NaBH(OAc)₃ (84 мг, 0,4 ммоль) добавляли к раствору 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-карбальдегида (28,6 мг, 0,1 ммоль, пример 9) и анилина (9,3 мг 0,1 ммоль) в MeOH (3 мл), и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, после чего ее наливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (7,2 мг, 20%), в виде белого твердого вещества. МС: 364,2 (M+H⁺).

Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 7, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 257, используя соответствующие исходные вещества.

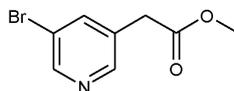
Таблица 7

Пример	Название/Структура соединения МС (М+Н) ⁺	Исходные вещества
258	6-Хлор-2-{5-[(4-фтор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  382,2	5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид (пример 9) и 4-фтор-фениламин
259	6-Хлор-2-{5-[(3-фтор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  382,2	5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид (пример 9) и 3-фтор-фениламин
260	6-Хлор-2-{5-[(4-хлор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  398,2	5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид (пример 9) и 4-хлор-фениламин
261	6-Хлор-2-{5-[(3-хлор-фениламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  398,2	5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид (пример 9) и 3-хлор-фениламин
262	6-Хлор-2-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  354,2	5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-карбальдегид (пример 9) и 1H-пиразол-3-иламин

Пример 263. 6-Хлор-2-[5-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



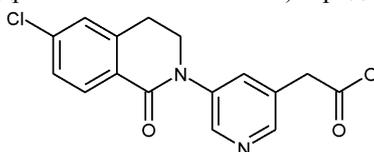
[A] (5-Бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты метиловый эфир



К раствору (5-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты (4,2 г, 20 ммоль) в метаноле (50 мл) медленно добавляли тионилхлорид (4,4 мл, 60 ммоль) при 0°C. После добавления реакцию смесь подогрели и нагревали до температуры образования флегмы в течение 2 ч. После охлаждения обратно до комнатной

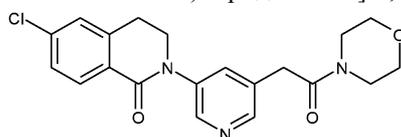
температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток повторно растворяли в EtOAc (250 мл) и промывали водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (4,6 г, количественно) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 230,1 и 232,0 (M+H⁺).

[В] 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]уксусная кислота



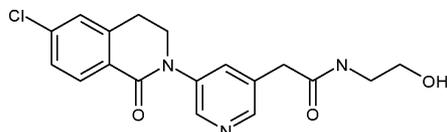
(5-Бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты метиловый эфир (230 мг, 1,0 ммоль), 6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) (182 мг, 1,0 ммоль), CuI (40 мг, 0,21 ммоль), Cs₂CO₃ (650 мг, 2,0 ммоль) и (+)-(1S,1S)-1,2-диаминоциклогексан (0,1 мл, 0,8 ммоль) растворяли в диоксане (4,0 мл), и полученную в результате реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч, после чего ее наливали в H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (230 мг, 72,5%) в виде светло-коричневого масла. МС: 317,1 (M+H⁺).

[С] 6-Хлор-2-[5-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



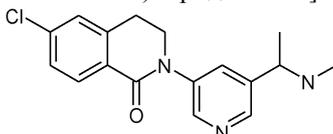
[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]уксусную кислоту (50 мг, 0,16 ммоль), NATU (122 мг, 0,32 ммоль), Et₃N (64 мг, 0,64 ммоль) и морфолин (56 мг, 0,64 ммоль) растворяли в ДХМ (4,0 мл), и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После выпаривания ДХМ остаток повторно растворяли в EtOAc и промывали рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (8,5 мг, 13,9%), в виде светло-желтого масла. МС: 386,1 (M+H⁺).

Пример 264. 2-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид

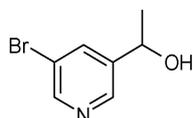


Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с методом, описанным для получения примера 263[С], используя [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]уксусную кислоту и 2-амино-этанол в качестве исходного вещества. МС: 360,1 (M+H⁺).

Пример 265. 6-Хлор-2-[5-(1-метиламиноэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

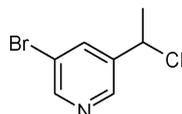


[А] 1-(5-Бромпиридин-3-ил)этанол



Метилмагния бромид (1 М в ТГФ, 12 мл, 12 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-бромпиридин-3-карбальдегида (1,85, 10 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) при -78°C. Полученную в результате смесь медленно подогрели до 0°C в течение 2-часового периода, а затем гасили водным насыщенным раствором NH₄Cl. После экстракции ДХМ органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде сырого продукта (1,9 г, 98%).

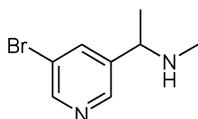
[В] 3-Бром-5-(1-хлорэтил)пиридин



К раствору 1-(5-бромпиридин-3-ил)этанола (201 мг, 1 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям

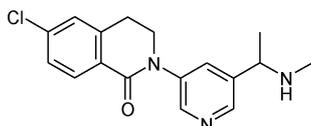
тионилхлорид (200 мкл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали до образования флегмы в течение 3 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме с получением сырого продукта в виде белого твердого вещества. Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[C] [1-(5-Бромпиридин-3-ил)этил]метиламин



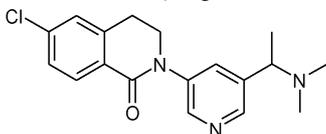
К раствору 3-бром-5-(1-хлорэтил)пиридина (221 мг, 1 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли метиламина гидрохлорид (134 мг, 2 ммоль) и K_2CO_3 (572 мг, 4 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь нагревали до образования флегмы в течение 3 ч, после чего ее гасили H_2O . После экстракции ДХМ, органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде сырого продукта, который использовали непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

[D] 6-Хлор-2-[5-(1-метиламиноэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он



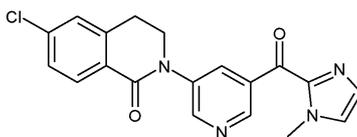
6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) (36 мг, 0,2 ммоль), [1-(5-бромпиридин-3-ил)этил]метиламин (85,6 мг, 0,4 ммоль), CuI (3,8 мг, 0,02 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин (4,5 мг, 0,04 ммоль) и Cs_2CO_3 (130 мг, 0,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при $150^\circ C$ в течение 2,5 ч, после чего ее наливали в H_2O (15 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2×10 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (15 мг, 26%), в виде белого твердого вещества. МС: 316,2 ($M+H^+$).

Пример 266. 6-Хлор-2-[5-(1-диметиламиноэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

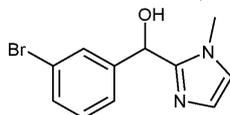


По аналогии с методами, описанными для получения примера 265, соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя диметиламин (стадия С) и [1-(5-бромпиридин-3-ил)этил]диметиламин (стадия D) в качестве соответствующих исходных веществ. МС: 330,2 ($M+H^+$).

Пример 267. 6-Хлор-2-[5-(1-метил-1Н-имидазол-2-карбонил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

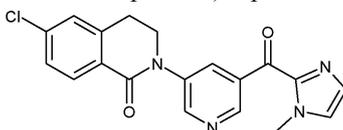


[A] (5-Бромпиридин-3-ил)-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)метанол



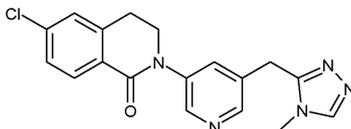
При $-78^\circ C$ под защитой N_2 $n-BuLi$ (0,16 мл, 1,6 М, 1,0 ммоль) добавляли к раствору 1-метил-1Н-имидазола (82 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 0,5 ч; затем к описанному выше раствору добавляли 5-бромпиридин-3-карбальдегид (186 мг, 1,0 ммоль), и перемешивание продолжали при $-78^\circ C$ дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь наливали в воду (5,0 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2×50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (210 мг, 78,4%) в виде белого твердого вещества. МС: 268,1 и 270,1 ($M+H^+$).

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

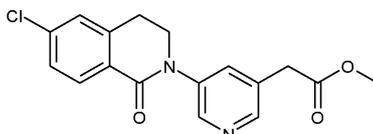


(5-Бромпиридин-3-ил)-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метанол (150 мг, 0,56 ммоль), 6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (90 мг, 0,49 ммоль) (промежуточное соединение А-2), CuI (30 мг, 0,16 ммоль), Cs₂CO₃ (330 мг, 1,0 ммоль) и (+)-(1S,1S)-1,2-диаминоциклогексан (0,08 мл, 0,64 ммоль) растворяли в диоксане (4,0 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×75 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (4,5 мг, 2,5%) в виде светло-желтого масла. МС: 367,1 (M+H⁺).

Пример 268. 6-Хлор-2-[5-(4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

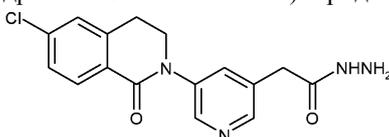


[А] [5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты метиловый эфир



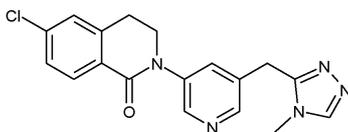
К раствору [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты (пример 263[B]) (217 мг, 0,68 ммоль) в метаноле (25 мл) медленно добавляли тионилхлорид (0,44 мл, 6,0 ммоль) при 0°C. После добавления реакцию смесь подогрели и нагревали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения обратно до комнатной температуры ее концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в EtOAc (150 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, а затем рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (224 мг, количественно) в виде светло-коричневого масла. МС: 331,1 (M+H⁺).

[В] [5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты гидразид



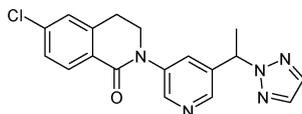
[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты метиловый эфир (100 мг, 0,30 ммоль) и моногидрат гидразина (0,75 мл) растворяли в этаноле (8,0 мл), и реакцию смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч, после чего ее охлаждали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (100 мг, количественно) в виде светло-желтого масла. МС: 331,1 (M+H⁺).

[С] 6-Хлор-2-[5-(4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

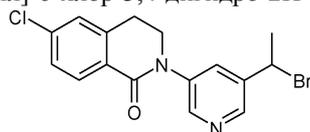


В герметичной пробирке на 5 мл [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты гидразид (100 мг, 0,30 ммоль) и триметилортоформиат (0,07 мл) растворяли в диоксане (0,8 мл) и нагревали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли метиламин (1,0 мл, 2,0 М в ТГФ), уксусную кислоту (0,03 мл) и диоксан (2,0 мл). Пробирку повторно герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (8,3 мг, 7,8%), в виде светло-желтоватого масла. МС: 354,1 (M+H⁺).

Пример 269. 6-Хлор-2-[5-(1-[1,2,3]триазол-2-ил-этил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

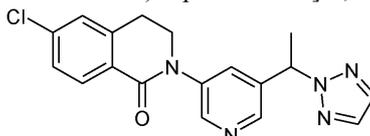


[A] 2-[5-(1-Бромэтил)пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он



PBr₃ (541 мг, 2 ммоль) добавляли по каплям в раствор 6-хлор-2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (пример 13) (302 мг, 1 ммоль) в 5 мл ДХМ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, после чего ее нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (10 мл, 2×). Органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта в виде масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки (380 мг, 100%). МС: 365,2 (M+H)⁺.

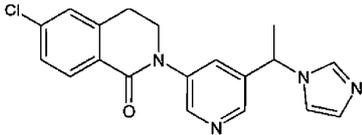
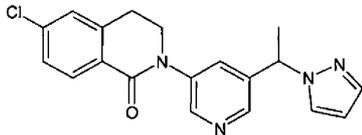
[B] 6-Хлор-2-[5-(1-[1,2,3]триазол-2-ил-этил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он

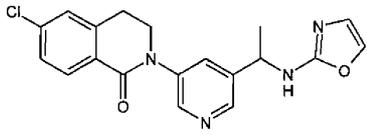
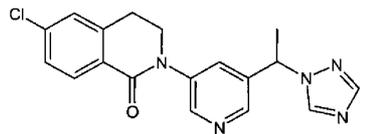
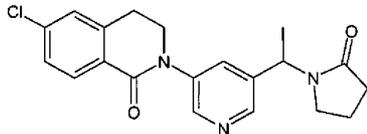
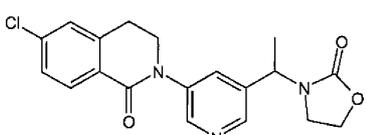
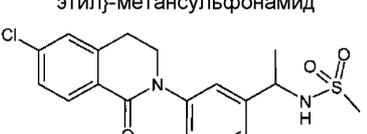
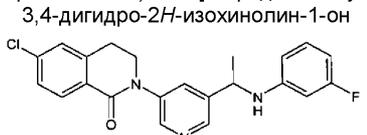
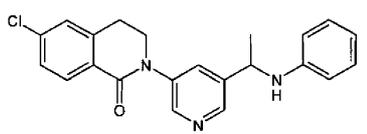


NaN (30 мг, 0,12 ммоль) добавляли к раствору 2H-[1,2,3]триазола (8,3 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (5 мл) при 0°C, и полученную в результате реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли 2-[5-(1-бромэтил)пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (36,5 мг, 0,1 ммоль). После дополнительного перемешивания при КТ в течение 1 ч смесь наливали в ледяную воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (7,5 мг, 21%), в виде белого твердого вещества. МС: 354,2 (M+H)⁺.

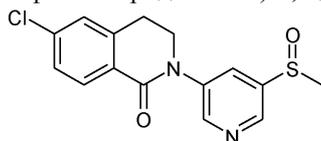
Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 8, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 269, используя соответствующие исходные вещества.

Таблица 8

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) ⁺	Исходные вещества
270	6-Хлор-2-[5-(1-имидазол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  353,1	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и 1H-Имидазол
271	6-Хлор-2-[5-(1-пиразол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  353,1	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и 1H-пиразол

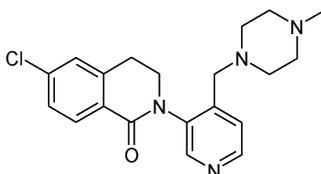
272	6-Хлор-2-{5-[1-(оксазол-2-иламино)-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  369,1	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и оксазол-2-иламин
273	6-Хлор-2-[5-(1-[1,2,4]триазол-1-ил-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  354,2	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и 1H-[1,2,4]триазол
274	6-Хлор-2-{5-[1-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  370,2	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и пирролидин-2-он
275	6-Хлор-2-{5-[1-(2-оксо-оксазолидин-3-ил)-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  372,1	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и оксазолидин-2-он
276	N-{1-[5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридин-3-ил]-этил}-метансульфонамид  380,2	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и метансульфонамид
277	6-Хлор-2-{5-[1-(3-фтор-фениламино)-этил]-пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  396,2	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и 3-фтор-фениламин
278	6-Хлор-2-[5-(1-фениламино-этил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он  378,2	2-[5-(1-Бром-этил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 269[A]) и фениламин

Пример 279. 6-Хлор-2-(5-метансульфинилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

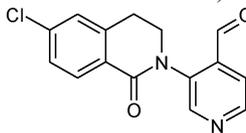


Метахлорпербензойную кислоту (м-ХПБК) (17,3 мг, 0,1 ммоль) добавляли в раствор 6-хлор-2-(5-метилсульфанилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (пример 59) (30,5 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, после чего ее нейтрализовали 5% водным раствором NaOH и экстрагировали ДХМ (5 мл, 2×). Органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (6 мг, 19%), в виде белого твердого вещества. МС: 321,1 (M+H⁺).

Пример 280. 6-Хлор-2-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

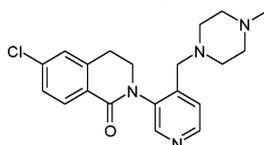


[A] 5-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-карбальдегид



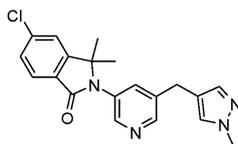
CuI (190 мг, 1 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин (228 мг, 2 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,5 г, 20 ммоль) добавляли в раствор 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (1,82 г, 10 ммоль, промежуточное соединение А-2) и 5-бромпиридин-4-карбальдегида (3,72 г, 20 ммоль) в диоксане (15 мл). Реакционную смесь нагревали до 150°C, используя микроволновую печь, в течение 2,5 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (2,0 г, 70%), в виде коричневого масла. МС: 287,0 (M+H⁺).

[B] 6-Хлор-2-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он



NaBH(OAc)₃ (84 мг, 0,4 ммоль) добавляли в раствор 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-4-карбальдегида (28,6 мг, 0,1 ммоль) и 1-метилпиперазина (10 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ и MeOH (10 мл, 1:1). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, после чего ее наливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (7,2 мг, 16%), в виде белого твердого вещества. МС: 371,1 (M+H⁺).

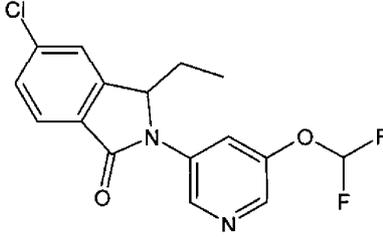
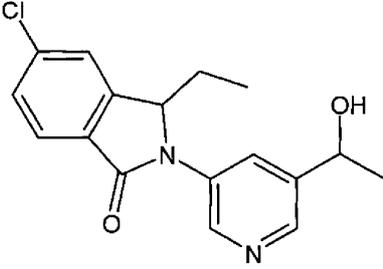
Пример 281. 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он

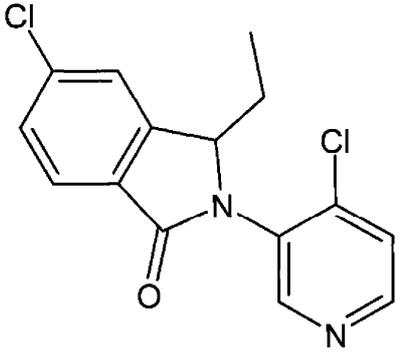
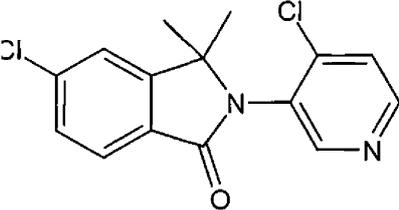
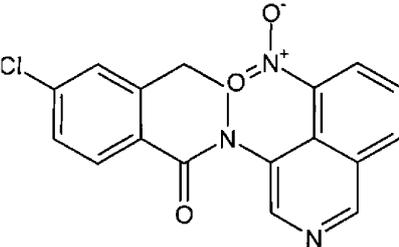


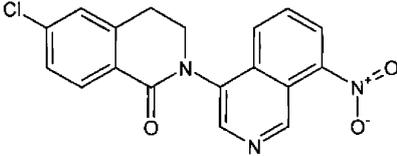
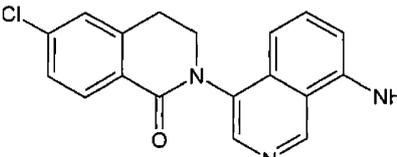
По аналогии с методом, описанным для получения примера 204, 5-хлор-2-(5-хлорметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир использовали для получения соединения, указанного в заголовке, в виде светло-желтоватого твердого вещества (выход 15%). МС: 367,2 (M+H⁺).

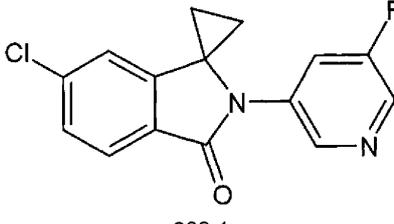
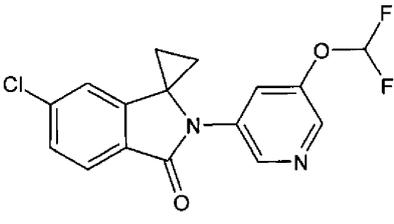
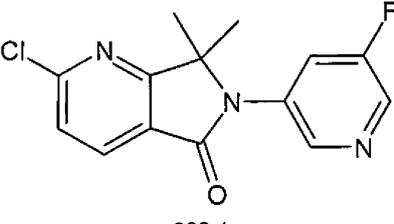
Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 9, были получены по аналогии с методами, описанными для получения примеров 1, 2 или 3[B], используя соответствующие исходные вещества, с последующим разделением препаративной хиральной ВЭЖХ, где это целесообразно.

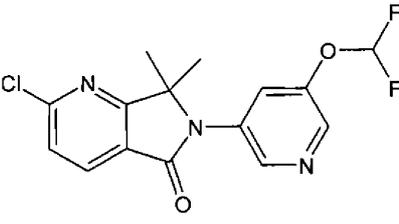
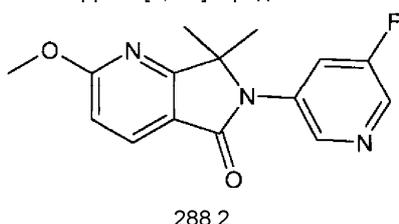
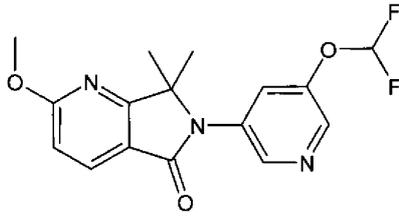
Таблица 9

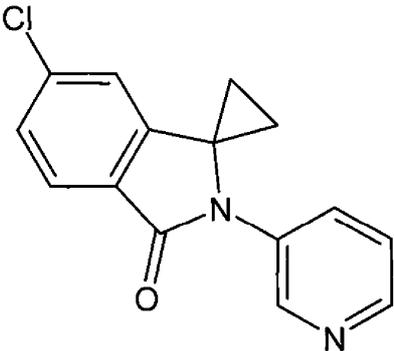
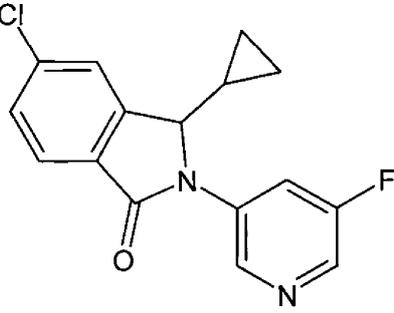
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) ⁺	Исходные вещества	Получено по анalogии с примеро м
282	5-Хлор-2-(5-диформетокси-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  339,2	5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-1) и 3-бром-5-диформетокси-пиридин	2
283	5-Хлор-3-этил-2-[5-(1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  317,3	5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-1) и 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-этанол	2

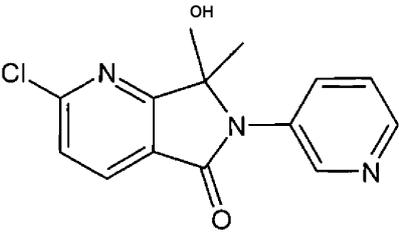
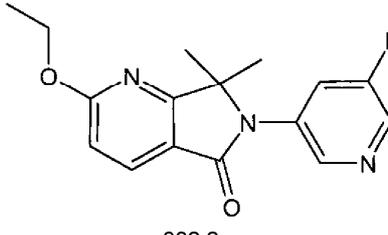
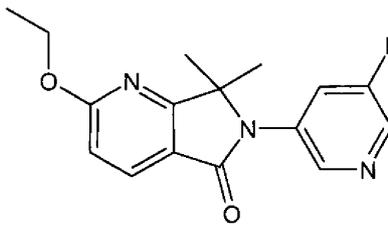
284	<p>5-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>307,2</p>	<p>5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-1) и 3-бром-4-хлор-пиридин</p>	2
285	<p>5-Хлор-2-(4-хлор-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>307,2</p>	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-4-хлор-пиридин</p>	2
286	<p>6-Хлор-5'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолин-1-он</p>  <p>354,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-5-нитро-изохинолин</p>	2

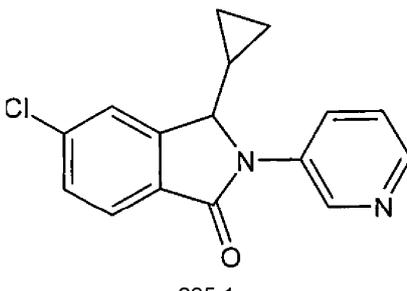
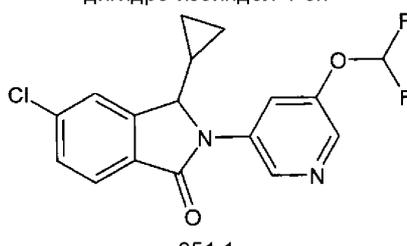
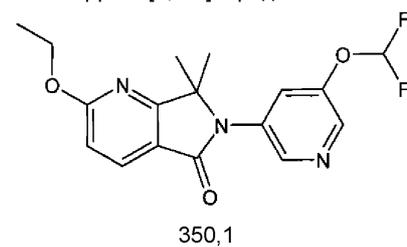
287	<p>6-Хлор-8'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-он</p>  <p>354,2</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-8-нитро-изохинолин</p>	2
288	<p>8'-Амино-6-хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-он</p>  <p>324,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-изохинолин-8-иламин</p>	2
289	<p>Этансульфоновой кислоты (6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-амид</p>  <p>416,0</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2<i>H</i>-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и этансульфоновой кислоты (4-бром-изохинолин-8-ил)-амид</p>	2

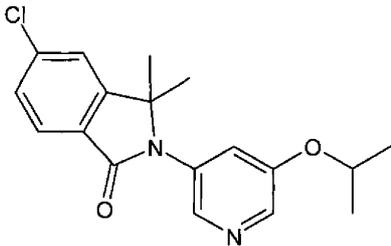
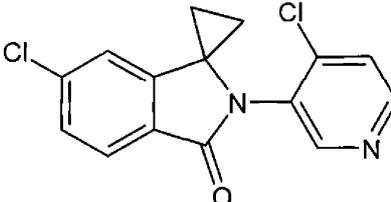
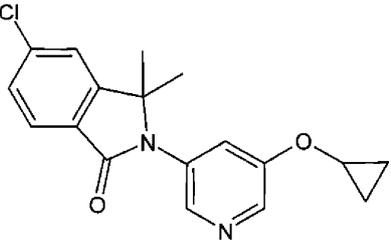
290	<p>6'-Хлор-2'-(5-фторпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-он</p>  <p>289,1</p>	<p>6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22) и 3-бром-5-фторпиридин</p>	2
291	<p>6'-Хлор-2'-[5-(диформетокси)пиридин-3-ил]спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-он</p>  <p>337,2</p>	<p>6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22) и 3-бром-5-диформетокси-пиридин</p>	3[B]
292	<p>2-Хлор-6-(5-фтор-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>292,1</p>	<p>2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-16) и 3-бром-5-фторпиридин</p>	2

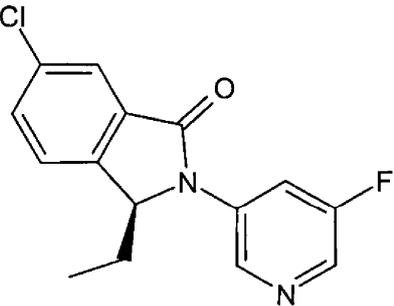
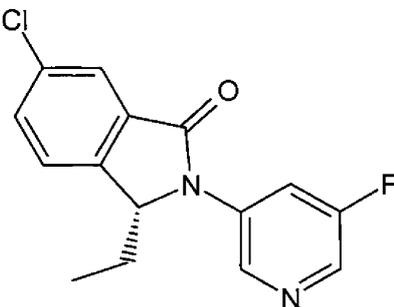
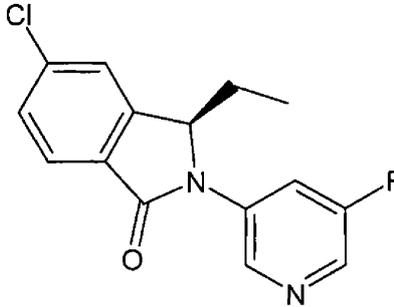
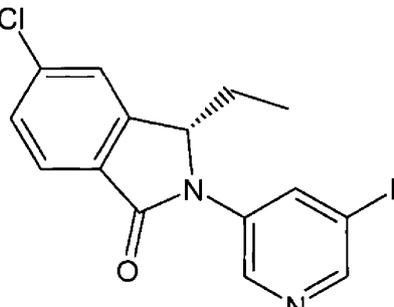
293	<p>2-Хлор-6-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>  <p>340,1</p>	<p>2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-16) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин</p>	2
294	<p>6-(5-Фтор-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>  <p>288,2</p>	<p>2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-17) и 3-бром-5-фтор-пиридин</p>	2
295	<p>6-(5-Дифторметокси-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>  <p>336,2</p>	<p>2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-17) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин</p>	2

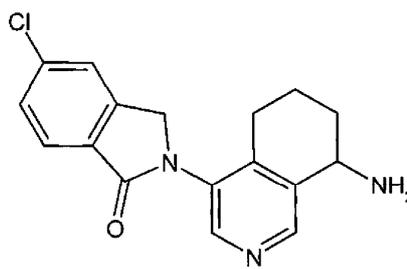
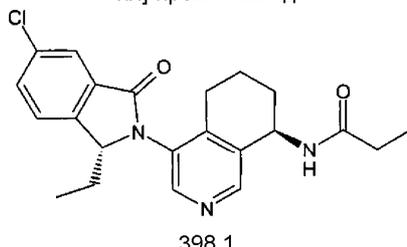
296	<p>6'-Хлор-2'-(пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-он</p>  <p>271,1</p>	<p>6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22) и 3-бромпиридин</p>	2
297	<p>5-Хлор-3-циклопропил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>303,2</p>	<p>5-Хлор-3-циклопропил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-15) и 3-бромпиридин</p>	2

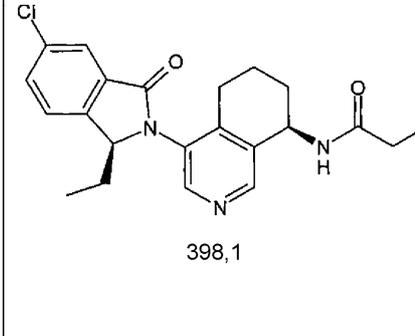
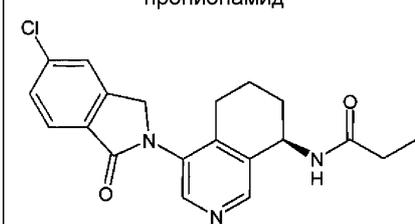
298	<p>2-Хлор-7,7-диметил-6-пиридин-3-ил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>  <p>274,1</p>	<p>2-Хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-16) и 3-бром-пиридин</p>	2
299	<p>2-Этоксиг-6-(5-фтор-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>  <p>302,2</p>	<p>2-Этоксиг-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-18) и 3-бром-5-фтор-пиридин</p>	2
300	<p>2-Метоксиг-7,7-диметил-6-пиридин-3-ил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>  <p>Н.о.</p>	<p>2-Метоксиг-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-17) и 3-бром-пиридин</p>	2

301	<p>5-Хлор-3-циклопропил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>285,1</p>	<p>5-Хлор-3-циклопропил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-15) и 3-бром-пиридин</p>	2
302	<p>5-Хлор-3-циклопропил-2-(5-дифторметокси-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>351,1</p>	<p>5-Хлор-3-циклопропил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-15) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин</p>	2
303	<p>6-(5-Дифторметокси-пиридин-3-ил)-2-этокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он</p>  <p>350,1</p>	<p>2-Этокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-18) и 3-бром-5-дифторметокси-пиридин</p>	2

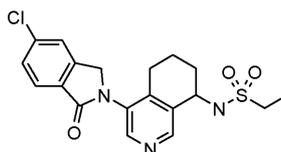
304	<p>5-Хлор-2-(5-изопропокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>331,1</p>	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-изопропокси-пиридин</p>	3[B]
305	<p>6'-Хлор-2'-(4-хлорпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-он</p>  <p>305,0</p>	<p>6'-Хлорспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22) и 3-бром-4-хлор-пиридин</p>	2
306	<p>5-Хлор-2-(5-циклопропокси-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>329,1</p>	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12) и 3-бром-5-циклопропокси-пиридин</p>	3[B]

307	<p>(S или R)-6-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>291,2</p>	<p>(S или R)-6-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-2b) и 3-бром-пиридин</p>	2
308	<p>(R или S)-6-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>291,2</p>	<p>(R или S)-6-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-2a) и 3-бром-пиридин</p>	2
309	<p>(R или S)-5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>291,2</p>	<p>(R или S)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-1a) и 3-бром-пиридин</p>	2
310	<p>(S или R)-5-Хлор-3-этил-2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>291,2</p>	<p>(S или R)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-1b) и 3-бром-пиридин</p>	2

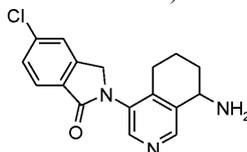
311	<p>2-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>314,2</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12 [А])</p>	3[B]
312	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	<p>(R или S)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-2а) и (+)-(R)-N-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил)-пропионамид (получен путем разделения промежуточного соединения В-12 преп. хиральной ВЭЖХ)</p>	3[B]

313	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	<p>(S или R)-5-Хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-2b) и (+)-(R)-N-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил)-пропионамид (получен путем разделения промежуточного соединения В-12 преп. хиральной ВЭЖХ)</p>	3[B]
314	<p>N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>370,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и N-(4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил)-пропионамид (промежуточное соединение В-12)</p>	3[B]

Пример 315. Этансульфоновой кислоты [4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]амид

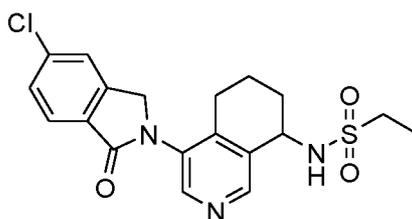


[А] 2-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-он



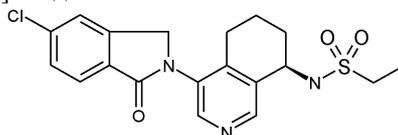
В герметичной пробирке на 25 мл 5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-он (801 мг, 4,8 ммоль), 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[А], 999 мг, 4,4 ммоль), CuI (200 мг, 1,1 ммоль), Cs₂CO₃ (3,0 г, 9,2 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0,4 мл, 3,2 ммоль) растворяли в диоксане (16 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 3 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×125 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 30-100% EtOAc-гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (1,2 г, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 314,2 (M+H⁺).

[В] Этансульфоновой кислоты [4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]амид

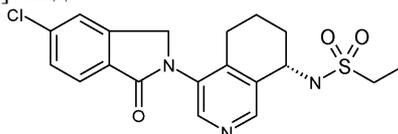


К перемешанному раствору 2-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-она (156 мг, 0,5 ммоль) и Et_3N (210 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляли этансульфонил-хлорид (48 мкл, 0,5 ммоль) при 0°C , и перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 ч. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке. Остаток разделяли препаративной ВЭЖХ с получением рацемической смеси соединения, указанного в заголовке (170 мг, 84%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 406,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 316. (+)-Этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]амид

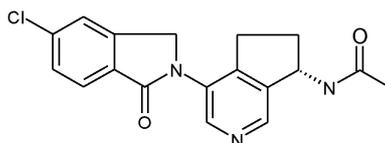


Пример 317. (-)-Этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]амид

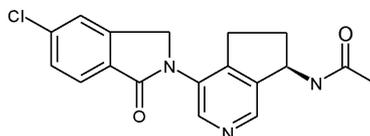


Рацемическую смесь этансульфоновой кислоты [4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]амид (170 мг, пример 315) подвергали разделению с помощью хиральной ВЭЖХ с получением (+)-этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]амида (47 мг, пример 316), МС: 406,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) и (-)-этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]амида (39 мг, пример 317). МС: 406,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

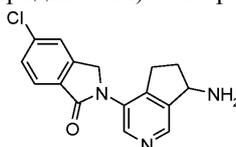
Пример 318. (-)-N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамид



Пример 319. (+)-N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамид



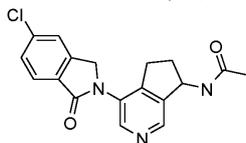
[А] 2-(7-Амино-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-он



В герметичной пробирке на 25 мл 5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-он (801 мг, 4,8 ммоль), 4-бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-иламин (промежуточное соединение В-18[С], 937 мг, 4,4 ммоль), CuI (200 мг, 1,1 ммоль), Cs_2CO_3 (3,0 г, 9,2 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0,4 мл, 3,2 ммоль) растворяли в диоксане (16 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 3 ч, после чего ее наливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×125 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с

получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 30-100% EtOAc-гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (1,02 г, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 300,2 (M+H⁺).

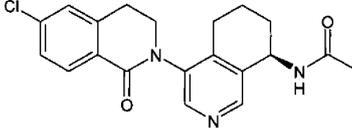
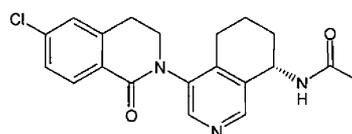
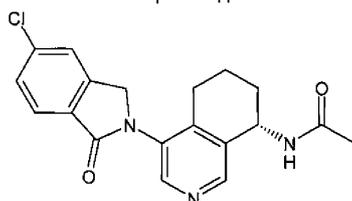
[В] N-[4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамид

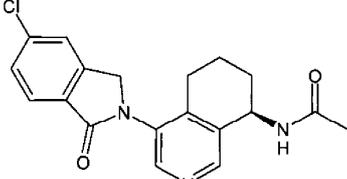
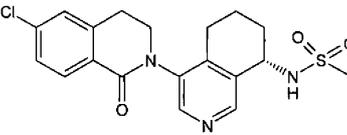
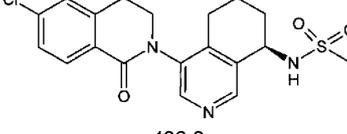


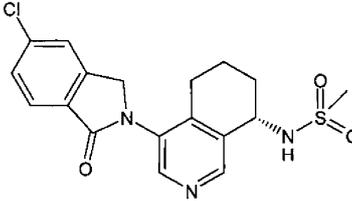
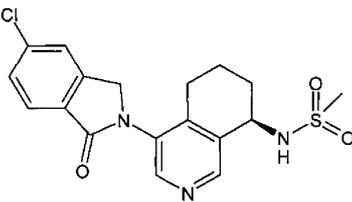
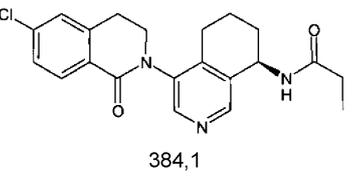
К перемешанному раствору 2-(7-амино-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-она (126 мг, 0,42 ммоль) и Et₃N (1,0 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли ацетилхлорид (0,032 мл, 0,44 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл), и объединенные органические слои 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 рацемической смеси соединения, указанного в заголовке (121 мг, 85%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 342,1 (M+H⁺). Затем эту рацемическую смесь разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением (-)-N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамида (33 мг, пример 318), МС: 342,1 (M+H⁺), и (+)-N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамида (27 мг, пример 319). МС: 342,1 (M+H⁺).

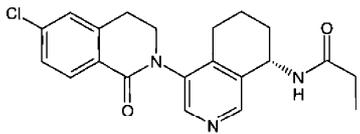
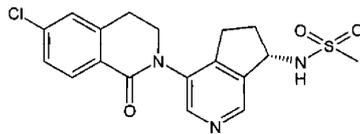
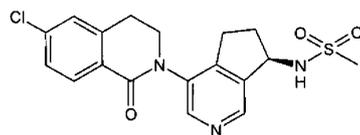
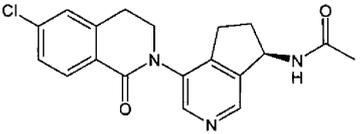
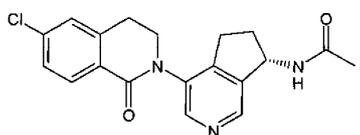
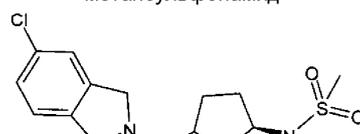
Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 10, были получены по аналогии с методами, описанными для получения примеров 316 и 317 или 318 и 319, используя соответствующие исходные вещества.

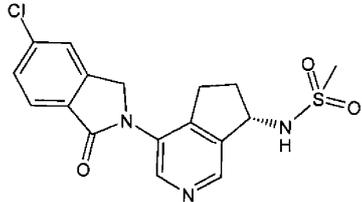
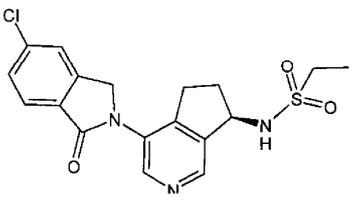
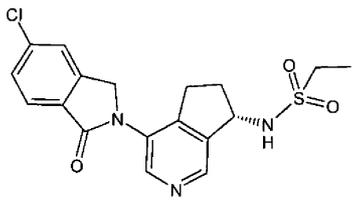
Таблица 10

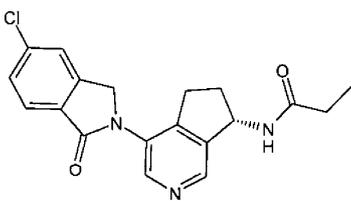
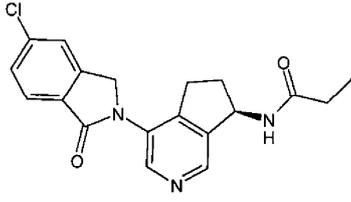
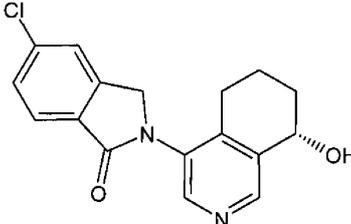
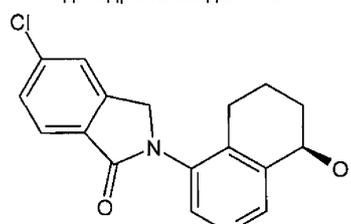
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) ⁺	Исходные вещества	Знак оптического вращения	МС (M+S) ⁺
320	N-((R или S)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-ацетамид  370,0	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[A])	(+)	
321	N-((S или R)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-ацетамид  370,0	Такой же, как Пример 320	(-)	
322	N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид  356,1	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[A])	(-)	

323	<p>N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>356,1</p>	Такой же, как Пример 322	(+)	
324	<p>N-((S или R)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5,6,7,8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-метансульфонамид</p>  <p>406,0</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[А])	(-)	
325	<p>N-((R или S)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5,6,7,8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-метансульфонамид</p>  <p>406,0</p>	Такой же, как Пример 324	(+)	

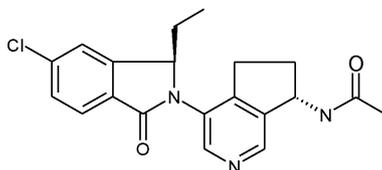
326	<p>N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>392,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[А])</p>	(-)	
327	<p>N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>392,1</p>	<p>Такой же, как Пример 326</p>	(+)	
328	<p>N-((R или S)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохинолин-8'-ил)-пропионамид</p>  <p>384,1</p>	<p>6-Хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (промежуточное соединение А-2) и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-иламин (промежуточное соединение В-12[А])</p>	(+)	

329	<p>N-((S или R)-6-Хлор-1-оксо-3,4,5,6,7,8'-гексагидро-1<i>H</i>-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)-пропионамид</p>  <p>384,1</p>	Такой же, как Пример 328	(-)	
330	<p>N-[(S или R)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5<i>H</i>-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>392,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточно е соединение А-2) и 4-бром-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -[2]пиридин-7-иламин (промежуточно е соединение В-18[C])	(-)	
331	<p>N-[(R или S)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5<i>H</i>-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>392,1</p>	Такой же, как Пример 330	(+)	
332	<p>N-[(R или S)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5<i>H</i>-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид</p>  <p>356,1</p>	6-Хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (промежуточно е соединение А-2) и 4-бром-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -[2]пиридин-7-иламин (промежуточно е соединение В-18[C])	(+)	
333	<p>N-[(S или R)-4-(6-Хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1<i>H</i>-изохинолин-2-ил)-6,7-дигидро-5<i>H</i>-[2]пиридин-7-ил]-ацетамид</p>  <p>356,1</p>	Такой же, как Пример 332	(-)	
334	<p>N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5<i>H</i>-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>378,1</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -[2]пиридин-7-иламин (промежуточно е соединение В-18[C])	(+)	

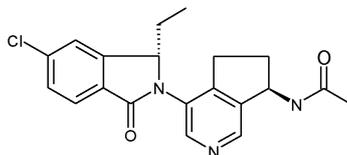
335	<p>N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>378,1</p>	Такой же, как Пример 334	(-)	
336	<p>Этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-амид</p>  <p>392,1</p>	5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-иламин (промежуточное соединение В-18[C])	(+)	
337	<p>Этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-амид</p>  <p>392,1</p>	Такой же, как Пример 336	(-)	

338	<p>N-[(S или R)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>356,2</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-иламин (промежуточное соединение В-18[C])</p>	(-)	
339	<p>N-[(R или S)-4-(5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>356,2</p>	<p>Такой же, как Пример 338</p>	(+)	
340	<p>5-Хлор-2-((S)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>315,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ол (промежуточное соединение В-11)</p>	(-)	
341	<p>5-Хлор-2-((R)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-4-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>315,1</p>	<p>5-Хлор-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-бром-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ол (промежуточное соединение В-11)</p>	(+)	

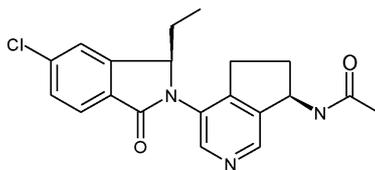
Пример 342. (+)-N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]ацетамид



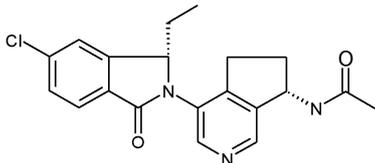
Пример 343. (-)-N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]ацетамид



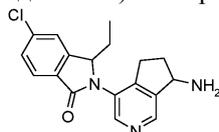
Пример 344. (+)-N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамид



Пример 345. (-)-N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамид

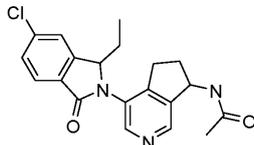


[А] 2-(7-Амино-6,7-дигидро-5Н[2]пиридин-4-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



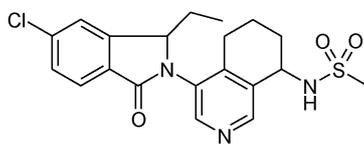
Смесь 5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (промежуточное соединение А-13-1, 390 мг, 2 ммоль), 4-бром-6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридин-7-иламина (промежуточное соединение В-18[С], 318 мг, 1,5 ммоль), CuI (38 мг, 0,2 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (45 мг, 0,4 ммоль) и CsCO₃ (750 мг, 4 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 140°C в течение 12 ч, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля (0,5-1 см) и промывали диэтиловым эфиром. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который использовали в следующей стадии реакции без очистки. МС: 328,1 (M+H⁺).

[В] N-[4-(5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамид

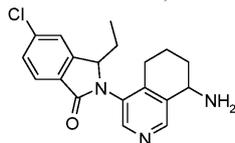


К раствору 2-(7-амино-6,7-дигидро-5Н[2]пиридин-4-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (490 мг, 1,5 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли Et₃N (3 ммоль) и ацетилхлорид (156 мг, 2 ммоль) при 0°C. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ее наливали в 1н. HCl в диоксане (15 мл) и промывали EtOAc (15 мл×2). После того, как органический слой декантировали, водный слой доводили до pH более 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл×2), и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (228 мг, 62%) в виде смеси четырех диастереомеров, которую подвергали разделению с помощью СЖХ (IC 250×50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: сверхкритический CO₂, В: IPA (0,05% NH₃·H₂O), А:В = 60:40 при 140 мл/мин) с получением (+)-N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамида (31 мг, пример 342), МС: 370,1 (M+H⁺), (-)-N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамида (35 мг, пример 343), МС: 370,1 (M+H⁺), (+)-N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамида (39 мг, пример 344), МС: 370,1 (M+H⁺), и (-)-N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]ацетамида (34 мг, пример 345), МС: 370,1 (M+H⁺).

Пример 346. N-[4-(5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]метансульфонамид

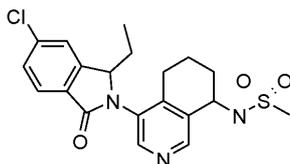


[A] 2-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

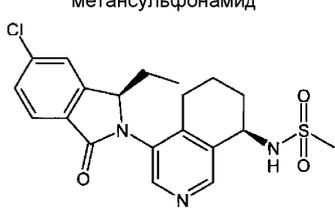


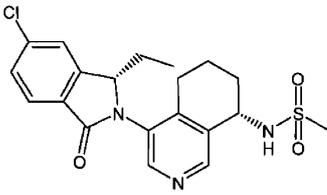
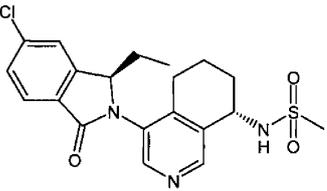
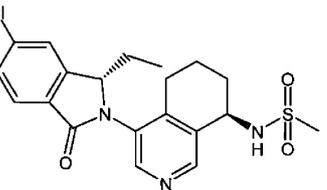
Смесь 5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (промежуточное соединение А-13-1, 390 мг, 2 ммоль), 4-бром-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-амина (промежуточное соединение В-12[А], 339 мг, 1,5 ммоль), CuI (38 мг, 0,2 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (45 мг, 0,4 ммоль) и CsCO₃ (750 мг, 4 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и нагревали при 140°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля (0,5-1 см) и промывали диэтиловым эфиром. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки. МС: 342,1 (M+H⁺).

[В] N-[4-(5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]метансульфонамид



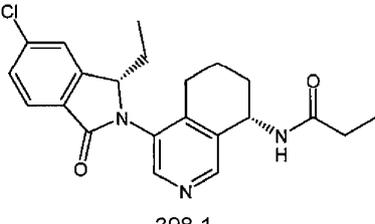
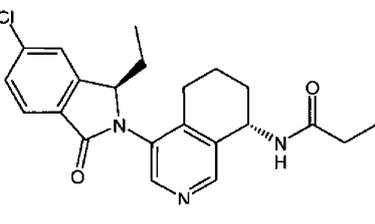
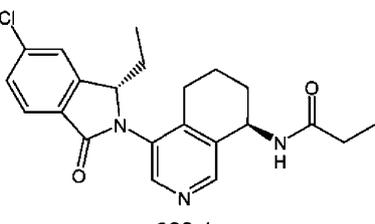
К раствору 2-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (511,5 мг, 1,5 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли Et₃N (3 ммоль) и метансульфонилхлорид (228 мг, 2 ммоль) при 0°C. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ее наливали в 1н. HCl в диоксане (15 мл) и промывали EtOAc (15 мл×2). После того как органический слой декантировали, водный слой подщелачивали до pH более 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. После экстракции EtOAc (20 мл×2) объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (228 мг, 62%), в виде смеси четырех диастереомеров. МС: 420,1 (M+H⁺). Затем эту смесь диастереомеров подвергали разделению с помощью СЖХ (IC 250×50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: сверхкритический CO₂, В: IPA (0,05% NH₃·H₂O), А:В = 60:40 при 140 мл/мин) с получением четырех индивидуальных диастереомеров (примеры 347, 348, 349 и 350). МС: 420,1 (M+H⁺).

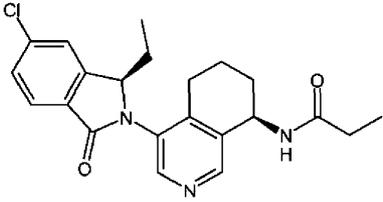
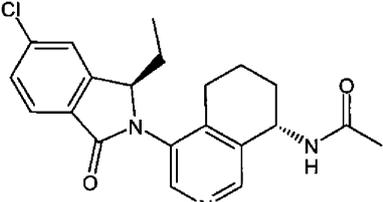
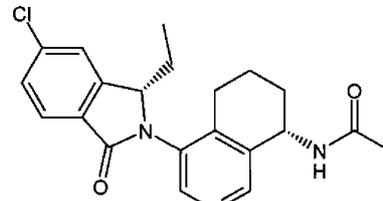
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) ⁺	Знак оптического вращения
347	N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид  420,1	(+)

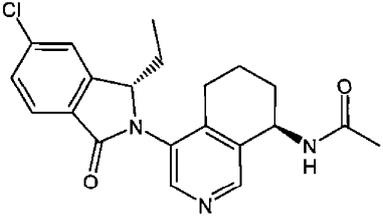
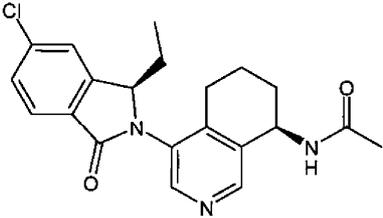
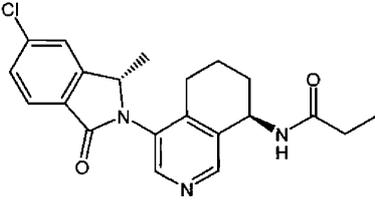
348	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>420,1</p>	(-)
349	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>420,1</p>	(+)
350	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-метансульфонамид</p>  <p>420,1</p>	(-)

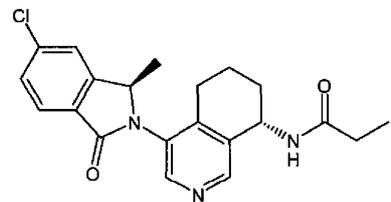
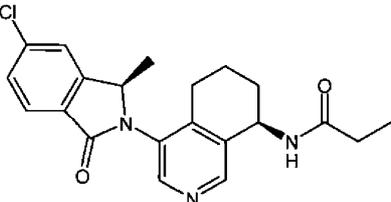
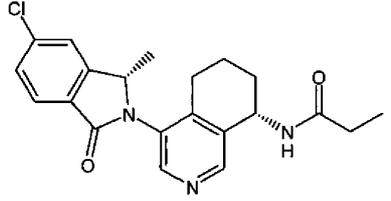
Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 11, были получены по аналогии с методами, описанными для получения примеров 342-345 или примеров 347-350, используя соответствующие исходные вещества.

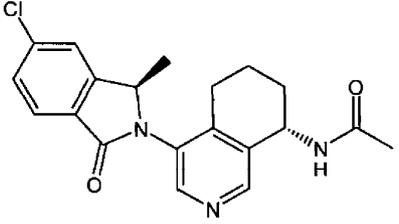
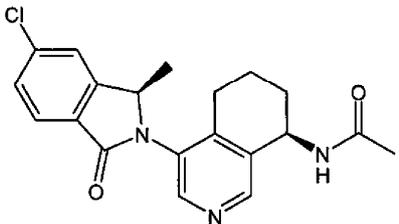
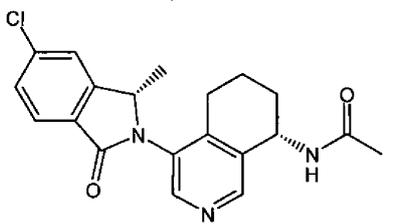
Таблица 11

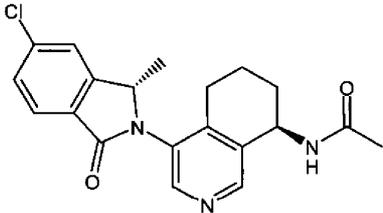
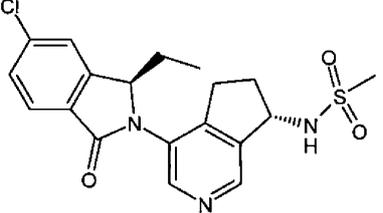
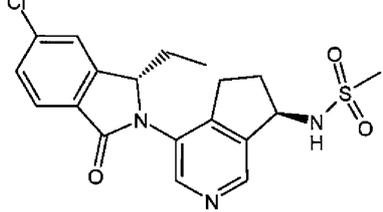
Пример	Название/Структура соединения МС (M+N) ⁺	Знак оптического вращения	МС (M+S) ⁺
351	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	Н.О.	
352	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	Н.О.	
353	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	Н.О.	

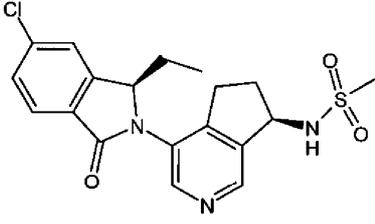
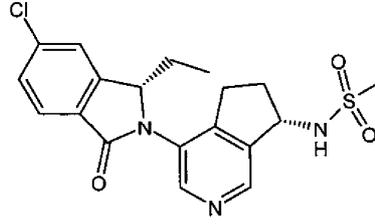
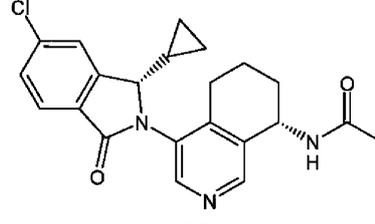
354	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>398,1</p>	Н.О.	
355	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>384,1</p>	(-)	
356	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>384,1</p>	(-)	

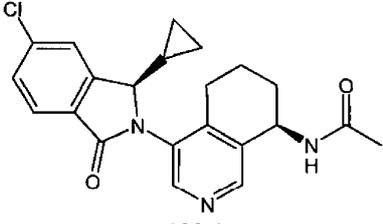
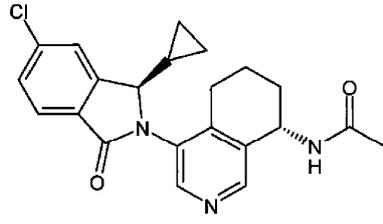
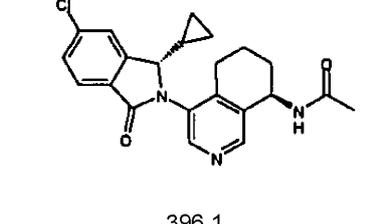
357	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>384,1</p>	(+)	
358	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>384,1</p>	(+)	
359	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>384,3</p>	(+)	

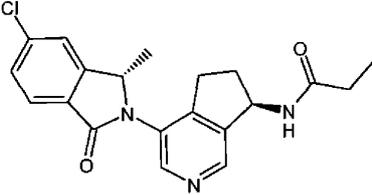
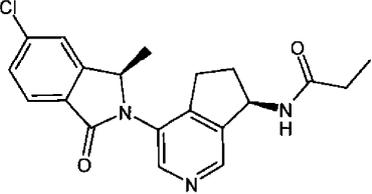
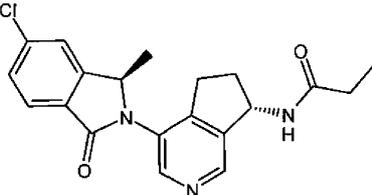
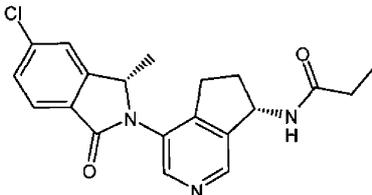
360	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>384,3</p>	(-)	
361	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>384,3</p>	(+)	
362	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-пропионамид</p>  <p>384,3</p>	(-)	

363	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>370,2</p>	(-)	
364	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>370,2</p>	(+)	
365	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>370,2</p>	(-)	

366	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>370,2</p>	(+)	
367	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>406,1</p>	(+)	
368	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>406,1</p>	(-)	

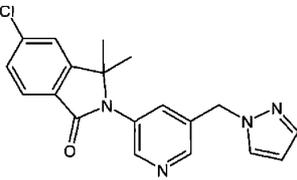
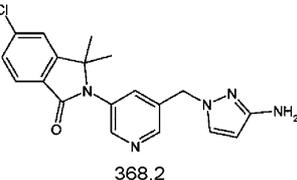
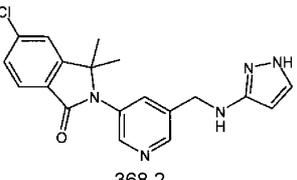
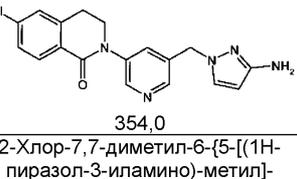
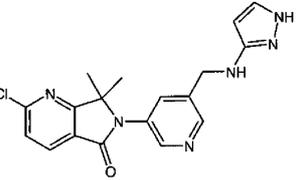
369	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>406,1</p>	(+)	
370	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-метансульфонамид</p>  <p>406,1</p>	(-)	
371	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>396,1</p>	(-)	

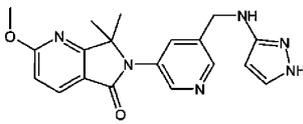
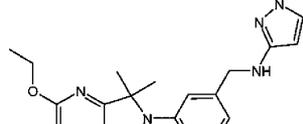
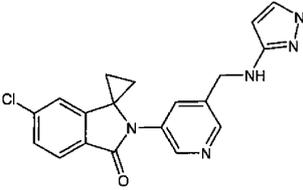
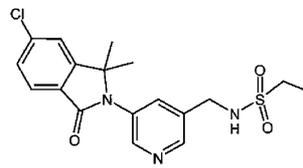
372	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>396,1</p>	(+)	
373	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>396,1</p>	(+)	
374	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-изохинолин-8-ил]-ацетамид</p>  <p>396,1</p>	(-)	

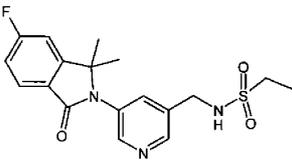
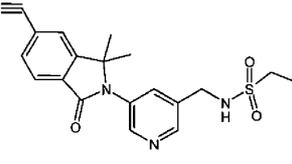
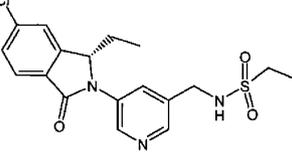
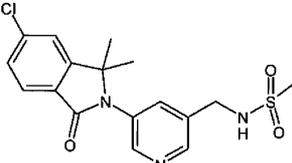
375	<p>N-[(R или S)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>370,1</p>	(-)	
376	<p>N-[(R или S)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>370,1</p>	(+)	
377	<p>N-[(S или R)-4-((R или S)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>370,1</p>	(+)	
378	<p>N-[(S или R)-4-((S или R)-5-Хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]-пропионамид</p>  <p>370,1</p>	(-)	

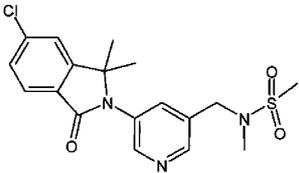
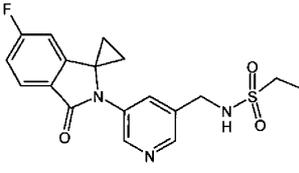
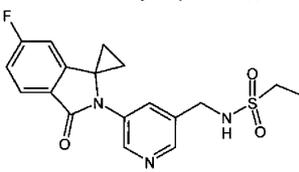
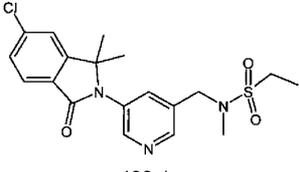
Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 12, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 140, используя соответствующие исходные вещества.

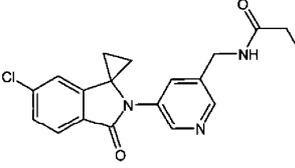
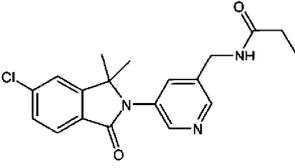
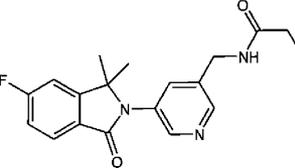
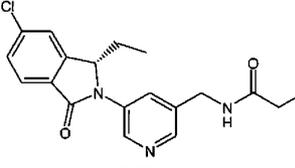
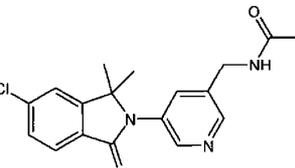
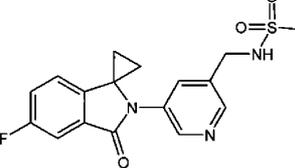
Таблица 12

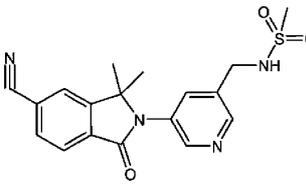
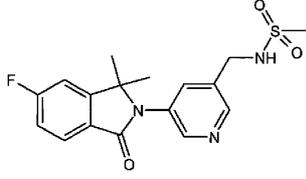
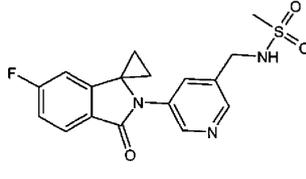
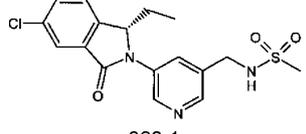
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) ⁺	Исходные вещества
379	5-Хлор-3,3-диметил-2-(5-пиразол-1-илметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  353,1	5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 1 <i>H</i> -пиразол
380	2-[5-(3-Амино-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  368,2	5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 3-аминопиразол
381	5-Хлор-3,3-диметил-2-{[(1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-2,3-дигидро-изоиндол-1-он  368,2	5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 3-аминопиразол
382	2-[5-(3-Амино-пиразол-1-илметил)-пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он  354,0	6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -изохинолин-1-он (пример 140 [А]) и 3-аминопиразол
383	2-Хлор-7,7-диметил-6-{[(1 <i>H</i> -пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-пирроло[3,4- <i>b</i>]пиридин-5-он  369,1	2-Хлор-6-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4- <i>b</i>]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-16-1) и 3-аминопиразол

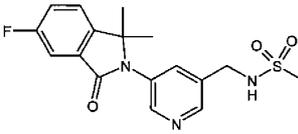
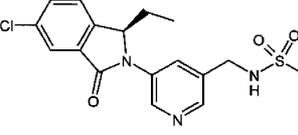
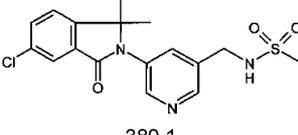
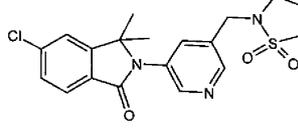
384	<p>2-Метокси-7,7-диметил-6-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>365,2</p>	<p>6-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-17-1) и 3-аминопиразол</p>
385	<p>2-Этокси-7,7-диметил-6-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>  <p>379,2</p>	<p>6-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-2-этоксидиметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-18-1) и 3-аминопиразол</p>
386	<p>6'-Хлор-2'-{5-[(1H-пиразол-3-иламино)метил]пиридин-3-ил}спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-он</p>  <p>366,2</p>	<p>6'-Хлор-2'-(5-(хлорметил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22-1) и 3-аминопиразол</p>
387	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>394,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и этансульфоновой кислоты амид</p>

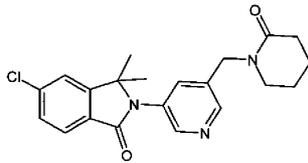
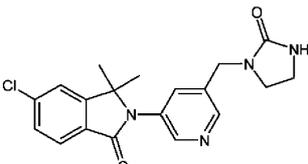
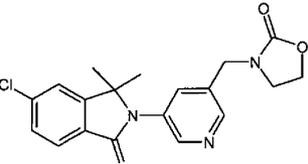
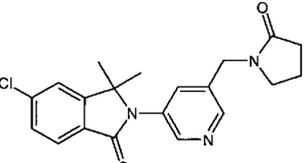
388	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(6-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>378,1</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-5-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-19-1) и этансульфоновой кислоты амид</p>
389	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(6-циано-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>385,1</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрил (промежуточное соединение А-21-1) и этансульфоновой кислоты амид</p>
390	<p>Этансульфоновой кислоты [5-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>394,1</p>	<p>(S или R)-5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-3) и этансульфоновой кислоты амид</p>
391	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>380,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и метансульфонамид</p>

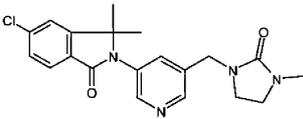
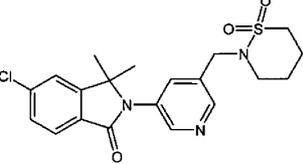
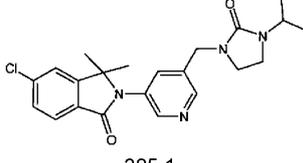
392	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-N-метил-метансульфонамид</p>  <p>394,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и N-метил-метансульфоновой кислоты амид</p>
393	<p>N-[[5-(6'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'H)-ил)пиридин-3-ил]метил]этансульфонамид</p>  <p>376,1</p>	<p>2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-23-1) и этансульфонамид</p>
394	<p>N-[[5-(6'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'H)-ил)пиридин-3-ил]метил]-N-метилэтансульфонамид</p>  <p>390,1</p>	<p>2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-23-1) и этансульфоновой кислоты метиламид</p>
395	<p>Этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метил-амид</p>  <p>408,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и этансульфоновой кислоты метиламид</p>

396	<p>N-[[5-(6'-Хлор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил]пропанамид</p>  <p>356,1</p>	<p>6'-Хлор-2'-(5-(хлорметил)пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-22-1) и пропанамид</p>
397	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропанамид</p>  <p>358,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и пропанамид</p>
398	<p>N-[5-(6-Фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропанамид</p>  <p>342,1</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-5-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-19-1) и пропанамид</p>
399	<p>N-[5-((S или R)-5-Хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-пропанамид</p>  <p>358,1</p>	<p>(S или R)-5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-3) и пропанамид</p>
400	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-ацетамида</p>  <p>344,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и ацетамида</p>
401	<p>N-[[5-(5'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил]метансульфонамида</p>  <p>362,1</p>	<p>2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (промежуточное соединение А-24-1) и метансульфонамида</p>

402	<p>N-[5-(6-Циано-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>371,1</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1<i>H</i>-изоиндол-5-карбонитрил (промежуточное соединение А-21-1) и метансульфонамид</p>
403	<p>N-[5-(6-Фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>364,4</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-5-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-19-1) и метансульфонамид</p>
404	<p>N-[[5-(6'-Фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил]метансульфонамид</p>  <p>362,0</p>	<p>2'-(5-(Хлорметил)пиридин-3-ил)-6'-фторспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он(промежуточное соединение А-23-1) и метансульфонамид</p>
405	<p>N-[5-((S или R)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>380,1</p>	<p>(S или R)-5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-3) и метансульфонамид</p>

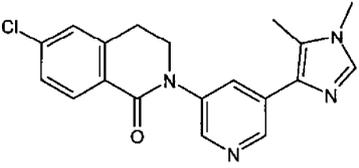
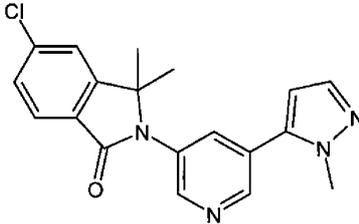
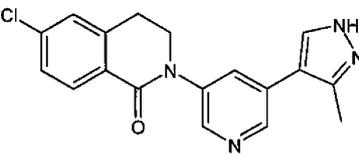
406	<p>N-[5-(5-Фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>364,4</p>	<p>2-(5-Хлорметил-пиридин-3-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-20-1) и метансульфонамид</p>
407	<p>N-[5-((R или S)-5-Хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>380,1</p>	<p>(R или S)-5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-13-4) и метансульфонамид</p>
408	<p>N-[5-(5-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид</p>  <p>380,1</p>	<p>6-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-25-1) и метансульфонамид</p>
409	<p>5-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-изотиазолидин-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>406,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и изотиазолидин 1,1-диоксид</p>

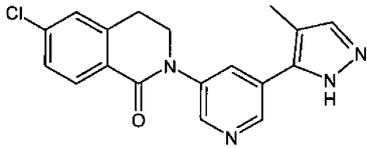
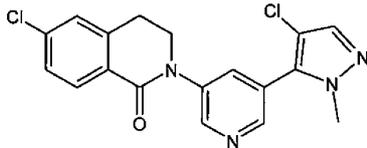
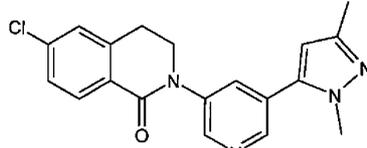
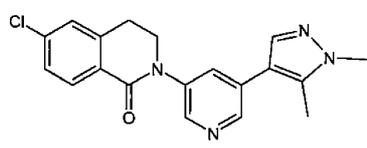
410	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксопиперидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>384,0</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и пиперидин-2-он</p>
411	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксоимидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>371,2</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и имидазолидин-2-он</p>
412	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксооксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>372,2</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и оксазолидин-2-он</p>
413	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-оксопирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>370,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и оксазолидин-2-он</p>

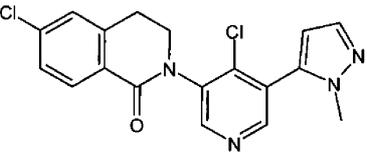
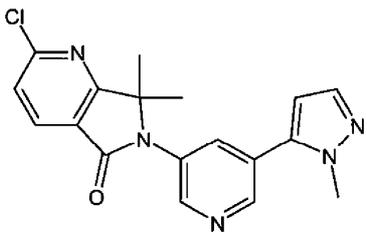
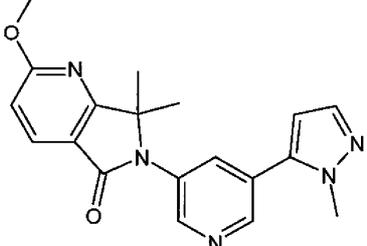
414	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 1-метил-имидазолидин-2-он</p>
415	<p>5-Хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>420,2</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и [1,2]тиазинан-1,1-диоксид</p>
416	<p>5-Хлор-2-[5-(3-изопропил-2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>385,1</p>	<p>5-Хлор-2-(5-хлорметил-пиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12-1) и 1-изопропил-имидазолидин-2-он</p>

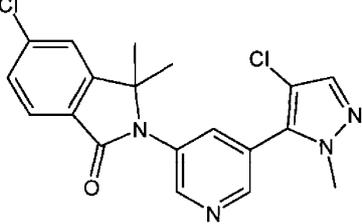
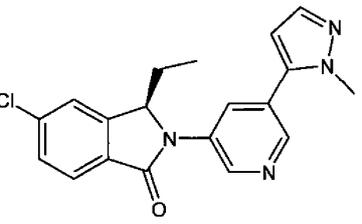
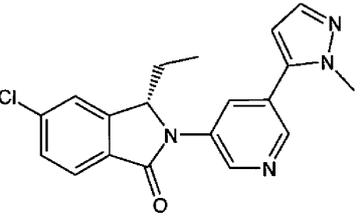
Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 13, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 229, используя соответствующие исходные вещества, которые получены, как указано в методе, описанном для получения примера 7, или по близкой аналогии с ним.

Таблица 13

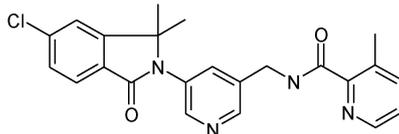
Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) ⁺	Исходные вещества
417	<p>6-Хлор-2-[5-(1,5-диметил-1H-имидазол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол
418	<p>5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p>353,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол
419	<p>6-Хлор-2-[5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>339,1</p>	2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

420	<p>6-Хлор-2-[5-(4-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>339,2</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
421	<p>6-Хлор-2-[5-(4-хлор-2-метил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>373,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 4-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
422	<p>6-Хлор-2-[5-(2,5-диметил-2H-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
423	<p>6-Хлор-2-[5-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он</p>  <p>353,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-он (пример 7) и 1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>

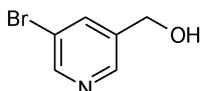
424	<p>6-Хлор-2-[4-хлор-5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он</p>  <p>373,1</p>	<p>2-(5-Бром-4-хлор-пиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
425	<p>2-Хлор-7,7-диметил-6-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он</p>  <p>354,1</p>	<p>6-(5-Бром-пиридин-3-ил)-2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
426	<p>2-Метокси-7,7-диметил-6-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он</p>  <p>350,1</p>	<p>6-(5-Бром-пиридин-3-ил)-2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигидро-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>

427	<p>5-Хлор-2-[5-(4-хлор-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p style="text-align: center;">387,1</p>	<p>2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 4-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
428	<p>(R или S)-5-Хлор-3-этил-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p style="text-align: center;">353,2</p>	<p>(R или S)-2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>
429	<p>(S или R)-5-Хлор-3-этил-2-[5-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-изоиндол-1-он</p>  <p style="text-align: center;">353,2</p>	<p>(S или R)-2-(5-Бром-пиридин-3-ил)-5-хлор-3-этил-2,3-дигидро-изоиндол-1-он и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол</p>

Пример 430. 3-Метилпиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]амид

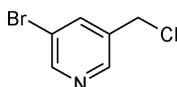


[А] (5-Бромпиридин-3-ил)метанол



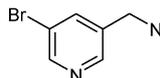
К суспензии 5-бромпиридин-3-карбальдегида (10,0 г, 53,7 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли боргидрид натрия (2,2 г, 59,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего ее гасили водой (5,0 мл). В результате выпаривания растворителей получили светло-желтоватое масло, которое повторно растворяли в EtOAc и промывали рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (9,6 г, 95%), в виде бесцветного масла. МС: 188,0 и 190,0 (M+H⁺).

[В] 3-Бром-5-хлорметилпиридин



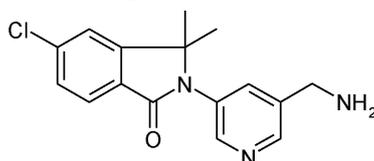
При 0°C к раствору (5-бромпиридин-3-ил)метанола (3 г, 16,0 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (7,59 г, 63,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь наливали на лед/воду (20 мл) и подщелачивали концентрированным раствором NaOH (8 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 40% EtOAc-гептан, с получением соединения, указанного в заголовке (3,08 г, 93%) в виде белого твердого вещества. МС: 206,0, 207,9 (M+H⁺).

[C] (5-Бромпиридин-3-ил)метиламин



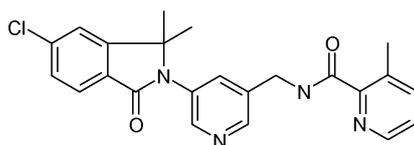
3-Бром-5-хлорметилпиридин (10,3 г, 50 ммоль) растворяли в аммиачном растворе метанола (7 н., 250 мл) и нагревали при 60°C в течение ночи. После добавления водного раствора NaOH (1н.) для доведения pH до более 12 смесь was экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали перекристаллизацией с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества (2,5 г, 27%). МС: 187,1 (M+H⁺).

[D] 2-(5-Аминометилпиридин-3-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



В герметичной пробирке на 25 смесь (5-бромпиридин-3-ил)метиламина (281 мг, 1,5 ммоль), 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (промежуточное соединение А-12, 196 мг, 1,0 ммоль), CuI (38 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (652 мг, 2,0 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексана (68,4 мл, 0,6 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 7 ч, после чего ее налили в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (320 мг, 100%). Без дополнительной очистки смесь использовали непосредственно в следующей стадии. МС: 302,1 (M+H⁺).

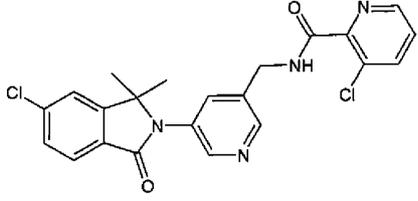
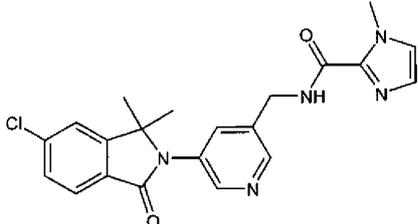
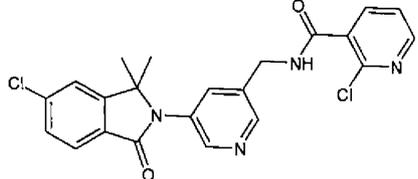
[E] 3-Метилпиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]амид

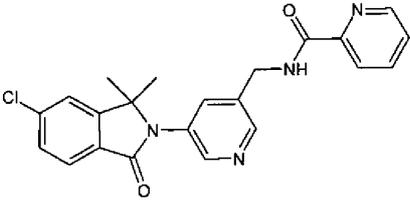
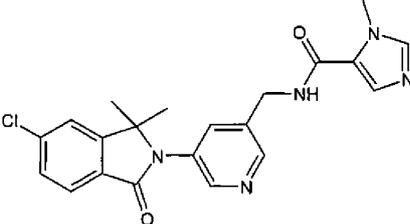
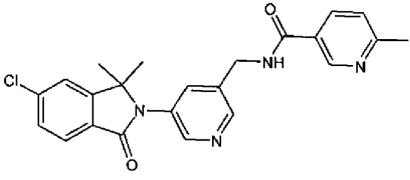


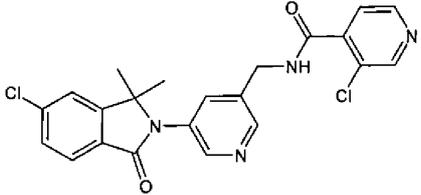
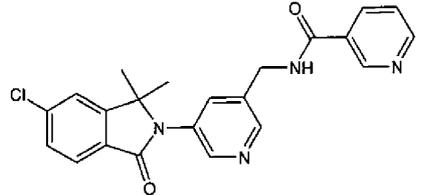
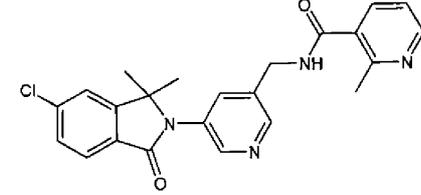
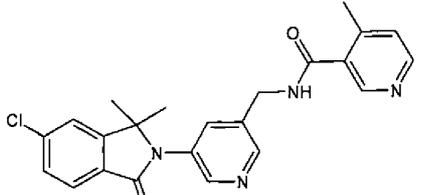
К раствору 2-(5-аминометилпиридин-3-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (30 мг, 0,1 ммоль), Et₃N (15,3 мг, 0,15 ммоль) и 3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты (13,7 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли HATU (57,0 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и EtOAc, и органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (10 мг, 24%) в виде твердого вещества. МС: 421,2 (M+H⁺).

Приведенные ниже соединения, перечисленные в табл. 14, были получены по аналогии с методом, описанным для получения примера 430, используя соответствующие исходные вещества.

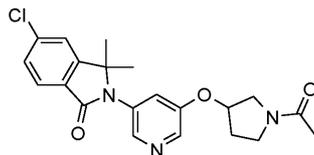
Таблица 14

Пример	Название/Структура соединения МС (M+H) ⁺	Исходные вещества
431	<p>3-Хлор-пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>441,1</p>	Пример 430 (стадия D) и 3-хлор-пиридин-2-карбоновая кислота
432	<p>1-Метил-1<i>H</i>-имидазол-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>410,2</p>	Пример 430 (стадия D) и 1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-2-карбоновая кислота
433	<p>2-Хлор-N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-никотинамид</p>  <p>441,2</p>	Пример 430 (стадия D) и 2-хлор-никотиновая кислота

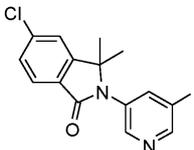
434	<p>Пиридин-2-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>407,1</p>	<p>Пример 430 (стадия D) и пиридин-2-карбоновая кислота</p>
435	<p>3-Метил-3<i>H</i>-имидазол-4-карбоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид</p>  <p>410,1</p>	<p>Пример 430 (стадия D) и 3-метил-3<i>H</i>-имидазол-4-карбоновая кислота</p>
436	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-6-метил-никотинамид</p>  <p>421,3</p>	<p>Пример 430 (стадия D) и 6-метил-никотиновая кислота</p>

437	<p>3-Хлор-N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-изоникотинамид</p>  <p>441,2</p>	<p>Пример 430 (стадия D) и 3-хлор-изоникотиновая кислота</p>
438	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-никотинамид</p>  <p>407,2</p>	<p>Пример 430 (стадия D) и никотиновая кислота</p>
439	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-2-метил-никотинамид</p>  <p>421,3</p>	<p>Пример 430 (стадия D) и 2-метил-никотиновая кислота</p>
440	<p>N-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-4-метил-никотинамид</p>  <p>421,3</p>	<p>Пример 430 (стадия D) и 4-метил-никотиновая кислота</p>

Пример 441. 2-[5-(1-Ацетилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



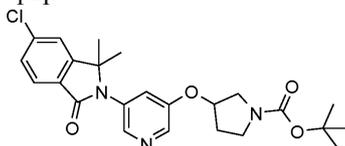
[A] 5-Хлор-2-(5-йодпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



Смесь 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (промежуточное соединение А-12) (390 мг, 2

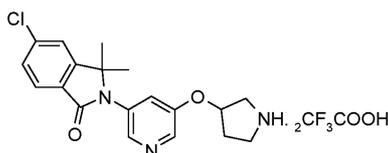
ммоль), 3,5-дидиод-пиридина (662 мг, 2 ммоль), CuI (38 мг, 0,2 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (45 мг, 0,4 ммоль) и K_3PO_4 (888 мг, 4 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч, после чего ее наливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 30-100% EtOAc-гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (495 мг, 62%), в виде белого твердого вещества. МС: 399,0 ($M+H^+$).

[В] 3-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илокси]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



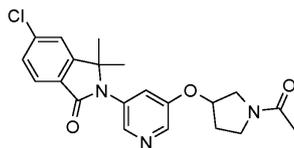
В герметичную пробирку для микроволновой печи загружали CuI (19,1 мг, 0,1 ммоль), 1,10-фенантролин (36 мг, 0,2 ммоль), Cs_2CO_3 (750 мг, 2,0 ммоль), 5-хлор-2-(5-йодпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он (399 мг, 1,0 ммоль), 3-гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (374 мг, 2 ммоль) и толуол (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 24 ч. Полученную в результате суспензию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля (0,5-1 см) и промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (310 мг, 68%). МС: 458 ($M+H^+$).

[С] 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он соль трифторуксусной кислоты



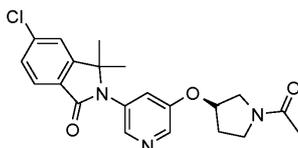
К раствору 3-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илокси]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (310 мг, 0,67 ммоль) в ДХМ добавляли ТФУ (1 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После удаления растворителя в вакууме сырой продукт получили в виде желтоватого масла и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

[D] 2-[5-(1-Ацетилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



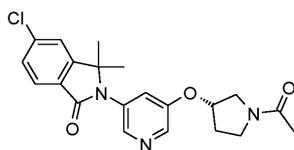
К раствору 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она, соли трифторуксусной кислоты (94,2 мг, 0,2 ммоль) добавляли Et_3N (1 ммоль) и ацетилхлорид (23,4 мг, 0,3 ммоль) при 0°C. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ее наливали в H_2O (1 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (25,5 мг, 35%), в виде белого твердого вещества. МС: 400,2 ($M+H^+$).

Пример 442. 2-[5-((R)-1-Ацетилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



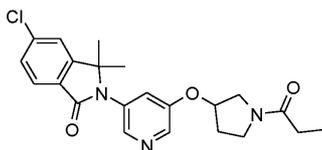
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, (R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир использовали (стадия В) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 400,2 ($M+H^+$).

Пример 443. 2-[5-((S)-1-Ацетилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



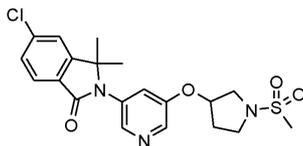
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, (S)-3-гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир использовали (стадия В) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 400,2 (M+H⁺).

Пример 444. 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-пропионил-пирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он



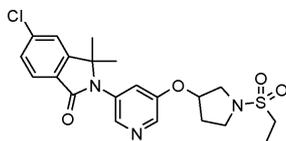
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, пропионилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 414,2 (M+H⁺).

Пример 445. 5-Хлор-2-[5-(1-метансульфонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



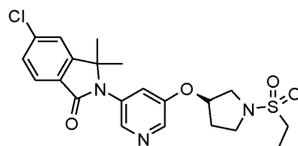
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, метансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 436,2 (M+H⁺).

Пример 446. 5-Хлор-2-[5-(1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



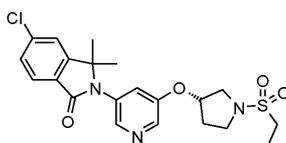
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, этансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 450,2 (M+H⁺).

Пример 447. 5-Хлор-2-[5-((R)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



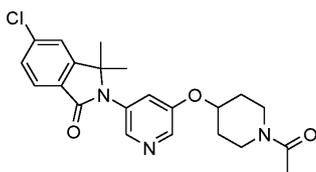
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, (R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) и этансульфонилхлорид (стадия D) использовали для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 450,2 (M+H⁺).

Пример 448. 5-Хлор-2-[5-((S)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



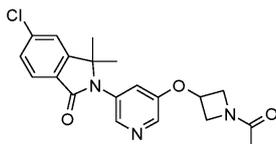
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, (S)-3-гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) и этансульфонилхлорид (стадия D) использовали для получения соединения, указанного в заголовке в виде белого твердого вещества. МС: 450,2 (M+H⁺).

Пример 449. 2-[5-(1-Ацетилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



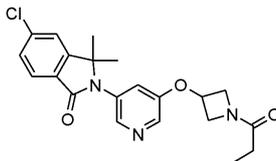
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) использовали для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 414,3 (М+Н⁺).

Пример 450. 2-[5-(1-Ацетилазетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



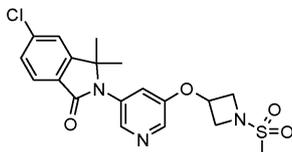
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, 3-гидрокси-циклобутанкарбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) использовали для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 386,2 (М+Н⁺).

Пример 451. 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-пропионил-азетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он



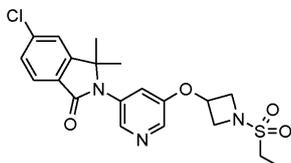
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, 3-гидрокси-циклобутанкарбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) и пропионилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 400,1 (М+Н⁺).

Пример 452. 5-Хлор-2-[5-(1-метансульфонил-азетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



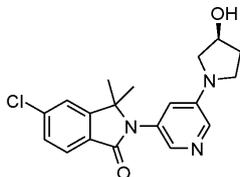
По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, 3-гидрокси-циклобутанкарбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) и метансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 422,1 (М+Н⁺).

Пример 453. 5-Хлор-2-[5-(1-этансульфонил-азетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



По аналогии с методом, описанным для получения примера 441, 3-гидрокси-циклобутанкарбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (стадия В) и этансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 436,1 (М+Н⁺).

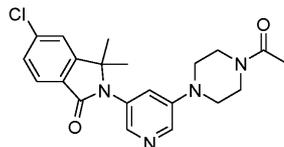
Пример 454. 5-Хлор-2-[5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



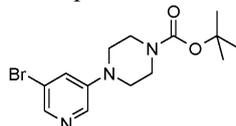
По аналогии с методом, описанным для получения примера 137, 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12), 3-бром-5-[(S)-3-(трет-бутилдиметил-

силанилокси)пирролидин-1-ил]пиридин использовали (стадия С) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества. МС: 358,1 (M+H⁺).

Пример 455. 2-[5-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

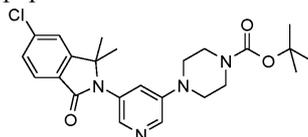


[A] 4-(5-Бромпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



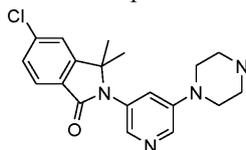
Смесь пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (1,86 г, 10 ммоль), 3,5-дибромпиридина (2,37 г, 10 ммоль), палладия(II) ацетата (0,11 г, 0,5 ммоль), Amphos (0,35 г, 0,6 ммоль) и трет-бутилат натрия (1,68 г, 15 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали при 130°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент этилацетат:гексан = 1:5) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (1,84 г, 54%). МС: 342,2 (M⁺).

[B] 4-[5-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



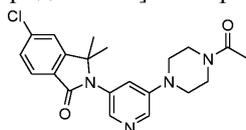
5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он (промежуточное соединение А-12, 690 мг, 3,51 ммоль), 4-(5-бромпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (1,0 г, 2,92 ммоль), CuI (166,8 мг, 0,88 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин (120 мг, 1,75 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,90 г, 5,84 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией (элюент этилацетат: гексан = 1:1) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтоватого масла (340 мг, 25,6%). МС: 457,3 (M+H⁺).

[C] 5-Хлор-3,3-диметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он



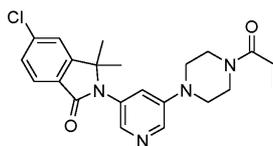
Смесь 4-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (0,34 г, 0,74 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя остаток обрабатывали водным раствором аммиака для доведения pH приблизительно до 9, а затем экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и высушивали над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя сырой продукт получили в виде желтоватого масла (266 мг, 100%). МС: 357,2 (M+H⁺).

[D] 2-[5-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



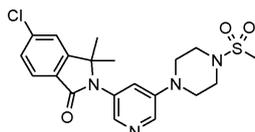
К раствору 5-хлор-3,3-диметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она (52 мг, 0,146 ммоль) и ТЕА (29,5 мг, 0,292 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли по каплям ацетилхлорид (17,2 мг, 0,219 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре смесь обрабатывали водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (23 мг, 40%). МС: 399,2 (M+H⁺).

Пример 456. 5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-(4-пропионилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он



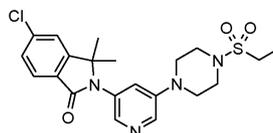
По аналогии с методом, описанным для получения примера 455, пропионилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (выход 41%). МС: 413,2 (M+H⁺).

Пример 457. 5-Хлор-2-[5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



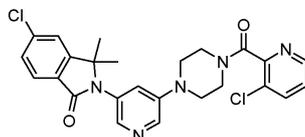
По аналогии с методом, описанным для получения примера 455, метансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (выход 35%). МС: 435,2 (M+H⁺).

Пример 458. 5-Хлор-2-[5-(4-этансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



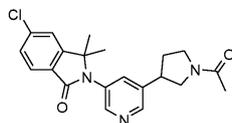
По аналогии с методом, описанным для получения примера 455, этансульфонилхлорид использовали (стадия D) для получения соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (выход 40%). МС: 449,2 (M+H⁺).

Пример 459. 5-Хлор-2-{5-[4-(3-хлорпиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил]пиридин-3-ил}-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

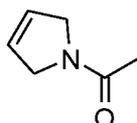


Смесь 5-хлор-3,3-диметил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она (пример 455[C]) (52 мг, 0,146 ммоль), 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (25,3 мг, 0,161 ммоль), НАТУ (83,3 мг, 0,219 ммоль) и Et₃N (29,5 мг, 0,292 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь обрабатывали водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, и после удаления растворителя остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (33 мг, 45%), в виде белого твердого вещества. МС: 496,3 (M+H⁺).

Пример 460. 2-[5-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

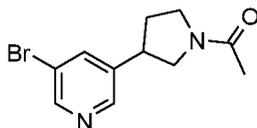


[A] 1-(2,5-Дигидропиррол-1-ил)этанон



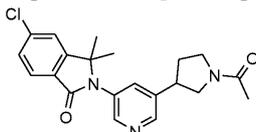
К раствору 2,5-дигидро-1H-пиррола (1,0 г, 14,5 ммоль) и триэтиламина (2,93 г, 29 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям уксусный ангидрид (2,2 г, 21,7 ммоль). После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего добавляли воду. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом и высушивали над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителей сырой продукт получили в виде белого твердого вещества (2,89 г) и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС: 112,2 (M+H⁺).

[B] 1-[3-(5-Бромпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил]этанон



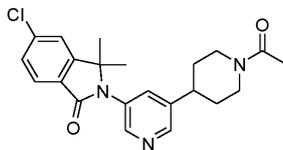
Смесь 1-(2,5-дигидропиррол-1-ил)этанона (70 мг, 0,63 ммоль), 3-бром-5-йодпиридина (283 мг, 1 ммоль), триэтиламина (130 мг, 1,26 ммоль), муравьиной кислоты (41 мг, 0,88 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (72,8 мг, 0,063 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивали в течение 24 ч при 90°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия. После удаления растворителей остаток очищали флэш-хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтоватого масла (25 мг, 15%). МС: 269,1 (M+H⁺).

[C] 2-[5-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



Смесь 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (промежуточное соединение A-12, 160 мг, 0,82 ммоль), 1-[3-(5-бромпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил]этанона (160 мг, 0,6 ммоль), CuI (34 мг, 0,8 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (41 мг, 0,36 ммоль) и Cs₂CO₃ (390 мг, 1,2 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 ч, после чего ее наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (23 мг, 10%), в виде белого твердого вещества. МС: 384,2 (M+H⁺).

Пример 461. 2-(1'-Ацетил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

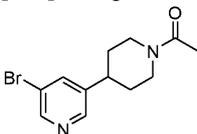


[A] 1-(3,6-Дигидро-2Н-пиридин-1-ил)этанон



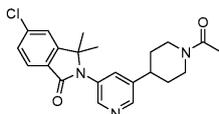
По аналогии с методом, описанным для получения примера 460[A], 1,2,3,6-тетрагидропиридин использовали для получения сырого продукта в виде белого твердого вещества (выход 90%). МС: 126,0 (M+H⁺).

[B] 1-(5-Бром-3',4',5',6'-тетрагидро-2Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)этанон



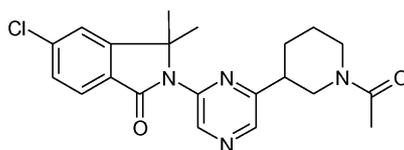
По аналогии с методом, описанным для получения примера 460[B], 1-(3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил)этанон использовали для получения соединения, указанного в заголовке, в виде желтоватого масла (выход 15%). МС: 283,2 (M+H⁺).

[C] 2-(1'-Ацетил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-5-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

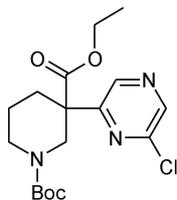


По аналогии с методом, описанным для получения примера 460[C], 1-(5-бром-3',4',5',6'-тетрагидро-2Н-[3,4']бипиридинил-1'-ил)этанон использовали для получения соединения, указанного в заголовке (28 мг, 10%), в виде белого твердого вещества. МС: 398,2 (M+H⁺).

Пример 462. 2-[6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)пиазин-2-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

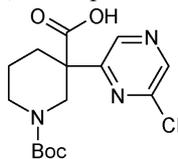


[А] 3-(6-Хлорпиазин-2-ил)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый эфир 3-этиловый эфир



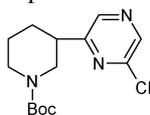
К раствору пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира 3-этилового эфира (90 г, 350,1 ммоль) в сухом ТГФ (180 мл) при 0°C медленно добавляли бис-(триметилсилил)амид натрия (1 М в ТГФ, 450 мл, 450 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 0,5 ч, после чего ее медленно добавляли к раствору 2,6-дихлорпиазина (60 г, 401,6 ммоль) в сухом ТГФ (180 мл) в атмосфере аргона. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем давали подогреться до комнатной температуры и гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (360 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, указанного в заголовке. Затем его использовали непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

[В] 3-(6-Хлорпиазин-2-ил)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый эфир



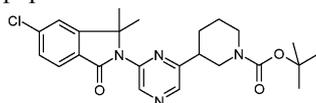
Раствор 3-(6-хлорпиазин-2-ил)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира 3-этилового эфира (350,1 ммоль) в ТГФ (360 мл) и 1,5н. водном NaOH (360 мл) нагревали при 80°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры водный слой отделяли, а затем осторожно подкисляли до pH 5 добавлением 1н. водного раствора HCl. Полученную в результате смесь экстрагировали ДХМ (300 мл×3), и объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого соединения, указанного в заголовке (46 г), которое использовали непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

[С] 3-(6-Хлорпиазин-2-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



Раствор 3-(6-хлорпиазин-2-ил)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира (46 г) в орто-ксилоле (300 мл) и диметилацетамиде (ДМА) (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры его промывали рассолом (200 мл×2). Затем органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем полученный остаток очищали на колонке силикагеля, элюируя ЭА:ДХМ:Hex = 1:1:3, с получением соединения, указанного в заголовке (18 г), в виде белого твердого вещества. МС: 298,7 (M+H⁺).

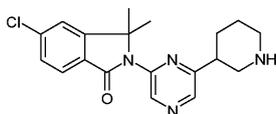
[D] 3-[6-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиазин-2-ил]-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир



Смесь 3-(6-хлорпиазин-2-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (892,5 мг, 3,0 ммоль), 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (промежуточное соединение А-12, 586,5 мг, 3,0 ммоль), CuI (171,4 мг, 0,9 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (205,2 мг, 1,8 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,956 г, 6,0 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой реакции при 150°C в течение 2,5 ч, после чего наливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали флэш-

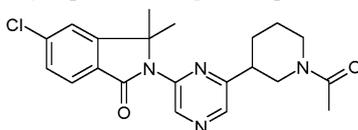
хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (450 мг, 33%), в виде белого твердого вещества. МС: 457,2 (M+H⁺).

[E] 5-Хлор-3,3-диметил-2-(6-пиперидин-3-ил-пиазин-2-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-он



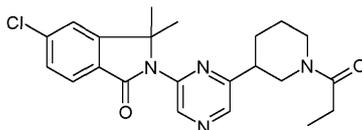
Смесь 3-[6-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиазин-2-ил]-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (0,45 г, 0,99 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя остаток обрабатывали водой и экстрагировали ДХМ. Водный раствор обрабатывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя сырой продукт получили в виде желтоватого масла (352,9 мг, 100%). МС: 357,2 (M+H⁺).

[F] 2-[6-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)пиазин-2-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



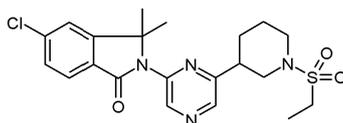
К смеси 5-хлор-3,3-диметил-2-(6-пиперидин-3-ил-пиазин-2-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она (80 мг, 0,22 ммоль) и Et₃N (44,4 мг, 0,44 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ацетилхлорид (26,4 мг, 0,34 ммоль) при 0°C. После удаления растворителя остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке (30,6 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. МС: 399,2 (M+H⁺).

Пример 463. 5-Хлор-3,3-диметил-2-[6-(1-пропионилпиперидин-3-ил)пиазин-2-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он



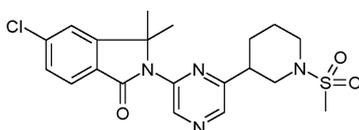
По аналогии с методом, описанным для получения примера 462, пропионилхлорид использовали (стадия F) для получения соединения, указанного в заголовке (36,3 мг, 40%), в виде белого твердого вещества. МС: 413,2 (M+H⁺).

Пример 464. 5-Хлор-2-[6-(1-этансульфонилпиперидин-3-ил)пиазин-2-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



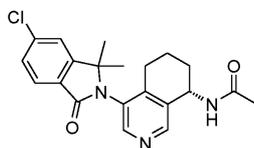
По аналогии с методом, описанным для получения примера 462, этансульфонилхлорид использовали (стадия F) для получения соединения, указанного в заголовке (29,6 мг, 30%), в виде белого твердого вещества. МС: 449,2 (M+H⁺).

Пример 465. 5-Хлор-2-[6-(1-метансульфонилпиперидин-3-ил)пиазин-2-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

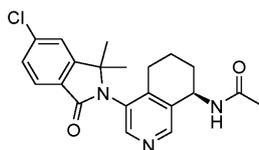


По аналогии с методом, описанным для получения примера 462, метансульфонилхлорид использовали (стадия F) для получения соединения, указанного в заголовке (19,1 мг, 20% выход), в виде белого твердого вещества. МС: 435,0 (M+H⁺).

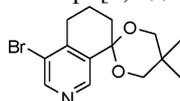
Пример 466. N-[(S или R)-4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамид



Пример 467. N-[(R или S)-4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамид

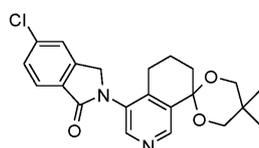


[А] 4'-Бром-5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'Н-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин]



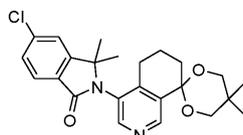
Реакционную смесь 4-бром-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-8-она (промежуточное соединение В-11[С], 5,0 г, 22 ммоль), 2,2-диметил-пропан-1,3-диола (2,8 г, 26,5 ммоль) и толуол-4-сульфоновой кислоты (85 мг, 0,44 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали при 135°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который экстрагировали между EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (6,1 г, 88,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 312,2 и 314,2 (M+H⁺).

[В] 5-Хлор-2-(5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'Н-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин]-4'-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-он



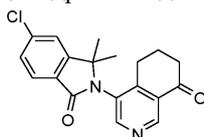
Смесь 4'-бром-5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'Н-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин] (5,0 г, 16 ммоль), 5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-она (2,7 г, 16 ммоль), (+)-(1S,1S)-1,2-диаминоциклогексана (0,576 мл, 4,8 ммоль), йодида меди(I) (456 мг, 2,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (10,4 г, 32 ммоль) в диоксане (80 мл) нагревали при 150°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл×2). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (5,5 г, 86%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 399,1 (M+H⁺).

[С] 5-Хлор-2-(5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'Н-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин]-4'-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-он



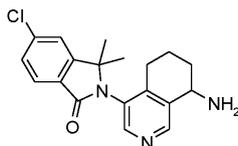
К перемешанному раствору 5-хлор-2-(5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'Н-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин]-4'-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-она (2,38 г, 6 ммоль) в ТГФ добавляли LiHMDS (18 мл 1,0 М в ТГФ, 18 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли CH₃I (1,5 мл, 24 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C еще в течение 30 мин, после чего ее разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 5% MeOH-ДХМ, с получением соединения, указанного в заголовке (664 мг, 26%), в виде желтой пены. МС: 427,1 (M+H⁺).

[D] 4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-8-он



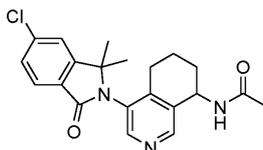
К раствору 5-хлор-2-(5,5-диметил-6',7'-дигидро-5'Н-спиро[1,3-диоксан-2,8'-изохинолин]-4'-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-она (0,66 г, 1,55 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (1,5 мл, 6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После выпаривания растворителя остаток разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% гексан-этилацетат, с получением соединения, указанного в заголовке (421 мг, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 341,1 (M+H⁺).

[E] 2-(8-Амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



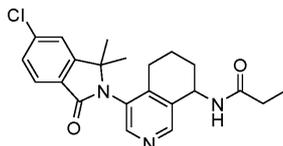
Смесь 4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-изохинолин-8-она (408 мг, 1,2 ммоль), NaBH_3CN (75 мг, 1,2 ммоль) и $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (1,0 г, 12 ммоль) в изопропанол (10 мл) нагревали до образования флегмы в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением желтоватого масла, которое экстрагировали между водой и EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого соединения, указанного в заголовке (327 мг, 80%), в виде коричневого твердого вещества. МС: 342,1 и 325,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[F] N-[4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамид



К перемешанному раствору 2-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (140 мг, 0,42 ммоль) и Et_3N (1,0 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли ацетилхлорид (0,032 мл, 0,44 ммоль) при 0°C , и перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 ч. После выпаривания растворителя остаток экстрагировали между водой с EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% EtOAc -гептан, с получением рацемической смеси соединения, указанного в заголовке (117 мг, 73%), в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 384,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Затем эту рацемическую смесь разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением N-[(S или R)-4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида (35 мг, пример 466), МС: 384,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), и N-[(R или S)-4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида (38 мг, пример 467), МС: 384,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 468. N-[4-(6-Хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамид



По аналогии с методом, описанным для получения примеров 466 и 467, пропионилхлорид использовали (стадия E) для получения рацемической смеси соединения, указанного в заголовке (19,1 мг, 20%), в виде белого твердого вещества. МС: 398,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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
Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
Кукурузный крахмал	25 мг
Тальк	25 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза	20 мг
	425 мг

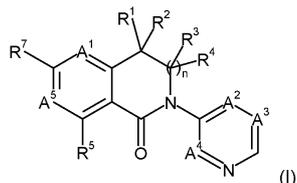
Пример В.

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	<u>0,5 мг</u>
	220,0 мг

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой H, C_1 - C_7 -алкил или фенил- C_1 - C_7 -алкил;
 R^2 и R^3 независимо выбраны из H или C_1 - C_7 -алкила;
 R^4 представляет собой H;
либо R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_8 -циклоалкил;
 A^1 представляет собой CR^8 ;
 A^2 представляет собой CR^9 ;
 A^3 представляет собой CR^{10} ;
 A^4 представляет собой CR^{11} ;
 A^5 представляет собой CR^6 ;
один из R^5 , R^6 , R^7 и R^8 выбран из атома галогена, C_1 - C_7 -алкокси и гидрокси, а другие, каждый независимо, выбраны из H и атома галогена;

R^9 представляет собой H, атом галогена, циано, C_1 - C_7 -алкил, гидрокси- C_1 - C_7 -алкил, галоген- C_1 - C_7 -алкил, C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкил, C_1 - C_7 -алкокси- C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_7 -алкил, ди- C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкил, замещенный фенилгидрокси- C_1 - C_7 -алкил или замещенный гетероциклоалкил- C_1 - C_7 -алкил, где гетероциклоалкил представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, содержащий два атома азота в качестве гетероатомов, где замещенный фенилгидрокси- C_1 - C_7 -алкил и замещенный гетероциклоалкил- C_1 - C_7 -алкил замещены R^{32} , R^{33} и R^{34} , где R^{32} , R^{33} и R^{34} , каждый независимо, выбраны из H, атома галогена и C_1 - C_7 -алкила;

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

либо R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный фенил или замещенный 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота в качестве гетероатомов, где замещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный фенил и замещенный гетероарил замещены R^{35} , R^{36} и R^{37} , где R^{35} , R^{36} и R^{37} , каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, amino, нитро, C_1 - C_7 -алкила, C_1 - C_7 -алкилкарбонила, C_1 - C_7 -алкилсульфонила, галоген- C_1 - C_7 -алкила, C_1 - C_7 -алкилкарбониламино и C_1 - C_7 -алкилсульфониламино;

R^{11} представляет собой H;

R^{15} , R^{17} и R^{19} выбраны, каждый независимо, из H, C_1 - C_7 -алкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, галоген- C_1 - C_7 -алкила и галоген- C_3 - C_8 -циклоалкила;

R^{16} , R^{18} и R^{20} выбраны, каждый независимо, из H, гидрокси, атома галогена и C_1 - C_7 -алкила;

R^{21} представляет собой H, атом галогена, циано, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный гетеро- C_3 - C_8 -циклоалкил, содержащий в качестве гетероатомов один атом азота, два атома азота, атом азота и атом кислорода или атом азота и атом серы, замещенный 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов один, два или три атома азота или атом азота и атом кислорода, или замещенный фенил, где замещенный гетеро- C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный гетероарил и замещенный фенил замещены R^{38} , R^{39} и R^{40} , где R^{38} , R^{39} и R^{40} , каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, гидрокси, amino, циано, оксо, C_1 - C_7 -алкила, C_1 - C_7 -алкилкарбонила, C_1 - C_7 -алкилсульфонила, гидрокси- C_1 - C_7 -алкила, галоген- C_1 - C_7 -алкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_1 - C_7 -алкоксикарбонила, C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкила и хлорпиридинилкарбонила;

R^{25} представляет собой H, C_1 - C_7 -алкил, гидрокси- C_1 - C_7 -алкил, карбокси- C_1 - C_7 -алкил, галоген- C_1 - C_7 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_7 -алкил, замещенный гетеро- C_3 - C_8 -циклоалкил, содер-

жащий в качестве гетероатома атом кислорода, замещенный гетеро-С₃-С₈-циклоалкил-С₁-С₇-алкил, содержащий в качестве гетероатома атом азота или атом кислорода, замещенный гетероарил, представляющий собой 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов два атома азота или атом азота и кислорода, или 6-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатома атом азота, замещенный гетероарил-С₁-С₇-алкил, где гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов два атома азота, замещенный фенил или замещенный фенил-С₁-С₇-алкил, где замещенный гетеро-С₃-С₈-циклоалкил, замещенный гетеро-С₃-С₈-циклоалкил-С₁-С₇-алкил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарил-С₁-С₇-алкил, замещенный фенил и замещенный фенил-С₁-С₇-алкил замещены R⁴¹, R⁴² и R⁴³, где R⁴¹, R⁴² и R⁴³, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, С₁-С₇-алкила и галоген-С₁-С₇-алкила;

R²⁶ и R²⁷ выбраны, каждый независимо, из H, С₁-С₇-алкила, С₃-С₈-циклоалкила, галоген-С₁-С₇-алкила или галоген-С₃-С₈-циклоалкила;

либо R¹⁵ и R²⁶ вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они присоединены, образуют гетеро-С₃-С₈-циклоалкил;

R²⁸ представляет собой H, замещенный гетеро-С₃-С₈-циклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом азота или атом азота и атом кислорода, или замещенный 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов два атома азота, где замещенный гетеро-С₃-С₈-циклоалкил и замещенный гетероарил замещены R⁵⁰, R⁵¹ и R⁵², где R⁵⁰, R⁵¹ и R⁵², каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, гидрокси и С₁-С₇-алкила;

n равно нулю или 1;

m равно нулю или 1;

p, q и r независимо выбраны из нуля и 1;

и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой H, С₁-С₇-алкил или фенил-С₁-С₇-алкил; R² выбран из H или С₁-С₇-алкила.

3. Соединение по п.1, где R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃-С₈-циклоалкил.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R⁹ представляет собой H, атом галогена, циано, С₁-С₇-алкил, гидрокси-С₁-С₇-алкил, галоген-С₁-С₇-алкил, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкил, С₁-С₇-алкокси-С₃-С₈-циклоалкил-С₁-С₇-алкил, ди-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкил, замещенный фенилгидрокси-С₁-С₇-алкил или замещенный гетероциклоалкил-С₁-С₇-алкил, где гетероциклоалкил представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, содержащий два атома азота в качестве гетероатомов, где замещенный фенилгидрокси-С₁-С₇-алкил и замещенный гетероциклоалкил-С₁-С₇-алкил замещены R³², R³³ и R³⁴, где R³², R³³ и R³⁴, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена и С₁-С₇-алкила.

5. Соединение по любому из пп.1-3, где R⁹ и R¹⁰ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный С₃-С₈-циклоалкил, замещенный фенил или замещенный 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота в качестве гетероатомов, где замещенный С₃-С₈-циклоалкил, замещенный фенил и замещенный гетероарил замещены R³⁵, R³⁶ и R³⁷, где R³⁵, R³⁶ и R³⁷, каждый независимо, выбраны из H, атома галогена, амина, нитро, С₁-С₇-алкила, С₁-С₇-алкилкарбонила, С₁-С₇-алкилсульфонила, галоген-С₁-С₇-алкила, С₁-С₇-алкилкарбониламино и С₁-С₇-алкилсульфонил-амино.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R¹⁵ выбран из H, С₁-С₇-алкила, С₃-С₈-циклоалкила, галоген-С₁-С₇-алкила и галоген-С₃-С₈-циклоалкила.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R²⁶ выбран из H, С₁-С₇-алкила, С₃-С₈-циклоалкила, галоген-С₁-С₇-алкила или галоген-С₃-С₈-циклоалкила.

8. Соединение по любому из пп.1-7, выбранное из следующих соединений:

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

5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)никотинонитрила;

6-хлор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-хлорпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

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

2-(5-бромпиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

6-хлор-2-(5-метилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-карбальдегида;

6-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

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

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

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

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

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

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

2-(5-аминопиридин-3-ил)-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(циклопропилгидроксиметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(циклопропилметоксиметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(4-трифторметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(1-метокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-илметил]амида;
 6-хлор-2-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-8'-гидрокси-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;
 N-(6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1Н-[2,4']диизохинолинил-8'-ил)пропонамида;
 6-хлор-2-{5-[гидрокси-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)метил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-{5-[(3,4-дифторфенил)гидроксиметил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-{5-[(3,5-дифторфенил)гидроксиметил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-{5-[(4-этилфенил)гидроксиметил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(гидроксифенилметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(1-гидрокси-1-фенилэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-{5-[1-(3,4-дифторфенил)-1-гидроксиэтил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-{5-[1-(3,5-дифторфенил)-1-гидроксиэтил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-N,N-диметилникотинамида;
 6-хлор-2-[5-(пирролидин-1-карбонил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-N-метилникотинамида;
 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-N-циклопропилникотинамида;
 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-N-(4-фторфенил)никотинамида;
 5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-N-фенилникотинамида;
 6-хлор-2-[5-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-пиридин-3-ил-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[4-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(4-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 2-[5-(1-аминоциклопропил)пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-метилсульфанилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-дифторметоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(4-диметоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-фтор-4-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-{4-[(4-фторфенил)гидроксиметил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[4-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-циклопропоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(4-метоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-фтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(5-метилпиразол-1-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохинолинил-1-она;
 3-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)изоникотинонитрила;

6-хлор-2-(5-фтор-4-метоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-фтор-4-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(4-изопропоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[4-(циклопропилметоксиметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(3,5-диметил-3Н-имидазол-4-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-[1,2]тиазинан-2-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 она;
 6-хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 она;
 6-хлор-2-[5-((S)-2-гидроксиметил-5-оксопирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 (S)-1-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)пиридин-3-илметил]пирролидин-2-карбоновой кислоты метилового эфира;
 6-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-(2-изопропилимидазол-1-илметил)пиридин-3-ил]-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 она;
 6-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 (R)-6-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 (S)-6-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 8-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-метокси-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 5,6-дихлор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-5-фтор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-7-фтор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-7-фтор-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-4,4-диметил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-4-метил-2-пиридин-3-ил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 5-хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-[5-(2-изопропилимидазол-1-илметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-(5-[1,2,4]триазол-1-илметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-[5-(2-метилимидазол-1-илметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-[5-(2-оксопирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-[5-(S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил]пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-[5-(2-оксоперидин-1-илметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 этансульфоновой кислоты [5-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]амида;
 5-хлор-2-(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-(8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 6-хлор-3-метил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-3-метил-2-(4-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 3-бензил-5-хлор-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-3-этил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-3-этил-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-(5-метоксипиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-(5-диформетоксипиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(2-метилимидазол-1-илметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

6-хлор-2-[5-(4-хлор-3-фторфенил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(3,4-дихлорфенил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(2-трифторметилфенил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-(5-изоксазол-4-ил-пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(2,4-диметил-2Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
5-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-ил]-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрила;
N-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-ил]изобутирамида;
циклопропанкарбоновой кислоты [5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-ил]амида;
N-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-ил]-4-фторбензамида;
1-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-ил]-3-циклогексилмочевины;
1-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-ил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевины;
6-хлор-2-(5-гидроксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
2-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-илокси]ацетамида;
2-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-илокси]-N-метилацетамида;
[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-илокси]уксусной кислоты метилового эфира;
2-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-илокси]-N,N-диметилацетамида;
6-хлор-2-(5-фениламинометилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-{5-[(4-фторфениламино)метил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-{5-[(3-фторфениламино)метил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-{5-[(4-хлорфениламино)метил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-{5-[(3-хлорфениламино)метил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-{5-[(1Н-пиразол-3-иламино)метил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
2-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;
6-хлор-2-[5-(1-метиламиноэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(1-диметиламиноэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(1-метил-1Н-имидазол-2-карбонил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(1-[1,2,3]триазол-2-ил-этил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(1-имидазол-1-ил-этил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(1-пиразол-1-ил-этил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-{5-[1-(оксазол-2-иламино)этил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(1-[1,2,4]триазол-1-ил-этил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-{5-[1-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-{5-[1-(2-оксооксазолидин-3-ил)этил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
N-{1-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохиолин-2-ил)пиридин-3-ил]этил}метансульфонамида;
6-хлор-2-{5-[1-(3-фторфениламино)этил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[5-(1-фениламиноэтил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-(5-метансульфинилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
6-хлор-2-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохиолин-1-она;
и его фармацевтически приемлемые соли.

9. Соединение по любому из пп.1-7, выбранное из следующих соединений:
5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
5-хлор-2-(5-дифторметоксипиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
5-хлор-3-этил-2-[5-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
5-хлор-2-(4-хлорпиридин-3-ил)-3-этил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
5-хлор-2-(4-хлорпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
6-хлор-5'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохиолинил-1-она;
6-хлор-8'-нитро-3,4-дигидро-[2,4']диизохиолинил-1-она;
8'-амино-6-хлор-3,4-дигидро-[2,4']диизохиолинил-1-она;
этансульфоновой кислоты (6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1Н-[2,4']диизохиолинил-8'-ил)амида;
6'-хлор-2'-(5-фторпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'Н)-она;
6'-хлор-2'-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'Н)-она;
6'-хлор-2'-(пиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'Н)-она;
5-хлор-3-циклопропил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-3-циклопропил-2-пиридин-3-ил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-3-циклопропил-2-(5-дифторметоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-2-(5-изопропоксипиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 6'-хлор-2'-(4-хлорпиридин-3-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2'H)-она;
 5-хлор-2-(5-циклопропоксипиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 (S или R)-6-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 (R или S)-6-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 (R или S)-5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 (S или R)-5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 2-(8-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-4-ил)-5-хлор-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-
 изохиолин-8-ил]пропионамида;
 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетра-
 рагидроизохиолин-8-ил]пропионамида;
 N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-
 ил]пропионамида;
 этансульфоновой кислоты [4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохи-
 олин-8-ил]амида;
 этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-
 тетрагидроизохиолин-8-ил]амида;
 этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-
 тетрагидроизохиолин-8-ил]амида;
 N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]ацета-
 мида;
 N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]ацета-
 мида;
 N-((R или S)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохиолинил-8'-ил)ацетамида;
 N-((S или R)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохиолинил-8'-ил)ацетамида;
 N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]аце-
 тамида;
 N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]аце-
 тамида;
 N-((S или R)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохиолинил-8'-ил)-метансульфон-
 амида;
 N-((R или S)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохиолинил-8'-ил)-метансульфон-
 амида;
 N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]ме-
 тансульфонамида;
 N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-8-ил]ме-
 тансульфонамида;
 N-((R или S)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохиолинил-8'-ил)пропионамида;
 N-((S или R)-6-хлор-1-оксо-3,4,5',6',7',8'-гексагидро-1H-[2,4']диизохиолинил-8'-ил)пропионамида;
 N-[(S или R)-4-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохиолин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-
 ил]метансульфонамида;
 N-[(R или S)-4-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохиолин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-
 ил]метансульфонамида;
 N-[(R или S)-4-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохиолин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-
 ил]ацетамида;
 N-[(S или R)-4-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохиолин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-
 ил]ацетамида;
 N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]метан-
 сульфонамида;
 N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-ил]метан-
 сульфонамида;
 этансульфоновой кислоты [(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-
 [2]пиридин-7-ил]амида;
 этансульфоновой кислоты [(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-
 [2]пиридин-7-ил]амида;
 N-[(S или R)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-
 ил]пропионамида;
 N-[(R или S)-4-(5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-7-
 ил]пропионамида;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида;
 N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида;
 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-циклопропил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида;
 N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]пропионамида;
 N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]пропионамида;
 N-[(S или R)-4-((R или S)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]пропионамида;
 N-[(S или R)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-[2]пиридин-7-ил]пропионамида;
 5-хлор-3,3-диметил-2-(5-пирозол-1-илметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 2-[5-(3-аминопирозол-1-илметил)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-{5-[(1Н-пирозол-3-иламино)метил]пиридин-3-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 2-[5-(3-аминопирозол-1-илметил)пиридин-3-ил]-6-хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;
 6'-хлор-2'-{5-[(1Н-пирозол-3-иламино)метил]пиридин-3-ил}спиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-3'(2Н)-она;
 этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]амида;
 этансульфоновой кислоты [5-(6-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]амида;
 этансульфоновой кислоты [5-(6-циано-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]амида;
 этансульфоновой кислоты [5-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]амида;
 N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]метансульфонамида;
 N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]-N-метилметансульфонамида;
 N-{[5-(6'-фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил}этансульфонамида;
 N-{[5-(6'-фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил}-N-метилэтансульфонамида;
 этансульфоновой кислоты [5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]метиламида;
 N-{[5-(6'-хлор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил}пропанамида;
 N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]пропионамида;
 N-[5-(6-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]пропионамида;
 N-[5-((S или R)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]пропионамида;
 N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]ацетамида;
 N-{[5-(5'-фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил}метансульфонамида;
 N-[5-(6-циано-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]метансульфонамида;
 N-[5-(6-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]метансульфонамида;
 N-{[5-(6'-фтор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндол]-2'(3'Н)-ил)пиридин-3-ил]метил}метансульфонамида;
 N-[5-((S или R)-5-хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]метансульфонамида;
 N-[5-(5-фтор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]метансульфонамида;
 N-[5-((R или S)-5-хлор-1-этил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]метансульфонамида;
 N-[5-(5-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]метансульфонамида;
 5-хлор-2-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶-изотиазолидин-2-илметил)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

она;

5-хлор-2-[5-(1-метансульфонилазетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(1-этансульфонилазетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-(4-пропионилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(4-этансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

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

2-[5-(1-ацетилпирролидин-3-ил)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

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

N-[(S или R)-4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида;

N-[(R или S)-4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида;

N-[4-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]пропионамида;

и его фармацевтически приемлемые соли.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, выбранное из следующих соединений:

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

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

6-хлор-2-(5-изопропоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

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

6-хлор-2-(5-циклопропоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-(5-дифторметоксипиридин-3-ил)-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

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

6-хлор-2-(5-метоксиметилпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она;

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

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

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

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

и его фармацевтически приемлемые соли.

11. Соединение по любому из пп. 1-7 и 9, выбранное из следующих соединений:

(R или S)-5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

(S или R)-5-хлор-3-этил-2-(5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

N-[(R или S)-4-((R или S)-5-хлор-3-этил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида;

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

N-[(R или S)-4-((S или R)-5-хлор-3-метил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил]ацетамида;

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

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

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

5-хлор-3,3-диметил-2-{5-[(1Н-пиразол-3-иламино)метил]пиридин-3-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

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

N-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметил]метансульфонамида;

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

2-[5-((R)-1-ацетилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

2-[5-((S)-1-ацетилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(1-метансульфонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-((R)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-((S)-1-этансульфонилпирролидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

2-[5-(1-ацетилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(1-этансульфонилазетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

5-хлор-2-[5-(4-этансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;

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

и его фармацевтически приемлемые соли.

12. Соединение по любому из пп.1-7, 9 или 11, представляющее собой 5-хлор-2-[5-(1-этансульфонилазетидин-3-илокси)пиридин-3-ил]-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он.

13. Применение соединения по любому из пп.1-12 в качестве терапевтически активного вещества.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-12 и терапевтически инертный носитель.

15. Применение соединения по любому из пп.1-12 для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

16. Применение соединения по любому из пп.1-12 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

17. 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.1-12.

