(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191634 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.13

(22) Дата подачи заявки
2019.12.11

(51) Int. Cl. ***A01N 47/30*** (2006.01)
C07C 275/28 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АРИЛМЕТИЛМОЧЕВИНЫ И ГЕТЕРОАРИЛМЕТИЛМОЧЕВИНЫ, ИХ АНАЛОГИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/778,471; 62/896,237**
(32) **2018.12.12; 2019.09.05**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/065756**
(87) **WO 2020/123674 2020.06.18**

(71) Заявитель:
АРБУТУС БИОФАРМА КОРПОРЭЙШН (CA)

(72) Изобретатель:
Коул Эндрю Дж., Фань И, Калтджен Стивен, Месарос Эуджен (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение включает замещенные арилметилмочевины и гетероарилметилмочевины и композиции, содержащие их, которые могут применяться для лечения или профилактики инфекций вирусом гепатита B (HBV) у пациента.

202191634 A1

202191634 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568976EA/55

ЗАМЕЩЕННЫЕ АРИЛМЕТИЛМОЧЕВИНЫ И ГЕТЕРОАРИЛМЕТИЛМОЧЕВИНЫ, ИХ АНАЛОГИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по 35 U.S.C. § 119(e) предварительной заявки на патент США № 62/778,471, поданной 12 декабря 2018, и предварительной заявки на патент США № 62/896,237, поданной 5 сентября 2019, все которые включены сюда посредством ссылки во всей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Гепатит В является одним из самых распространенных заболеваний в мире, которое Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) занесено в список приоритетных областей интересов. Хотя у большинства людей инфекция проходит после острых симптомов, примерно 30% случаев становятся хроническими. По оценкам, 350-400 миллионов человек во всем мире страдают хроническим гепатитом В, что приводит к 0,5-1 миллиону смертей в год, в основном из-за развития печеночно-клеточной карциномы, цирроза и/или других осложнений.

Ограниченное количество препаратов в настоящее время одобрено для лечения хронического гепатита В, включая два препарата альфа-интерферона (стандартный и пэгилированный) и пять аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир), которые ингибируют ДНК-полимеразу вируса гепатита В (HBV). В настоящее время препаратами первой линии являются энтекавир, тенофовиран и/или пэг-интерферон альфа-2а. Однако пэг-интерферон альфа-2а достигает желаемых серологических этапов только у одной трети леченых пациентов и часто ассоциируется с серьезными побочными эффектами. Энтекавир и тенофовир являются мощными ингибиторами HBV, но требуют длительного или, возможно, пожизненного введения для постоянного подавления репликации HBV, и в конечном итоге могут потерпеть неудачу из-за появления устойчивых к лекарствам вирусов. Таким образом, существует острая необходимость во внедрении новых, безопасных и эффективных методов лечения хронического гепатита В.

HBV является нецитопатический гепатотропный ДНК-вирусом, принадлежащим к семейству Hepadnaviridae. Прегеномная (pg) РНК является матрицей для обратной транскрипционной репликации ДНК HBV. Инкапсулирование pgРНК вместе с вирусной ДНК-полимеразой в нуклеокапсид имеет важное значение для последующего синтеза вирусной ДНК. Ингибирование инкапсулирования pgРНК может блокировать репликацию HBV и обеспечивать новый терапевтический подход к лечению HBV. Ингибитор капсида действует, подавляя экспрессию и/или функцию белка капсида, прямо или косвенно: например, он может ингибировать сборку капсида, индуцировать образование не капсидных полимеров, способствовать сборке избыточного капсида или неправильной

сборке капсида, влиять на стабилизацию капсида и/или ингибировать инкапсулирование РНК. Ингибитор капсида может также действовать через ингибирование функции капсида в одном или нескольких последующих событиях в процессе репликации, таких как, помимо прочего, синтез вирусной ДНК, транспорт релаксированной кольцевой ДНК (rcДНК) в ядро, образование ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccДНК), созревание, почкование и/или высвобождение вируса.

Клинически, ингибирование инкапсулирования pgРНК или, в более общем смысле, ингибирование сборки нуклеокапсида может иметь определенные терапевтические преимущества. В одном аспекте, ингибирование инкапсулирования pgРНК может дополнять существующие лекарственные средства, предоставляя возможность для субпопуляции пациентов, которые не переносят или не получают пользы от существующих лекарственных средств. В другом аспекте, основываясь на другом противовирусном механизме, ингибирование инкапсулирования pgРНК может быть эффективным против вариантов HBV, устойчивых к доступным в настоящее время ингибиторам ДНК полимеразы. В еще одном аспекте, комбинированная терапия ингибиторов инкапсулирования pgРНК с ингибиторами ДНК-полимеразы может синергетически подавлять репликацию HBV и предотвращать появление лекарственной резистентности, тем самым предлагая более эффективное лечение хронической инфекции гепатита B.

Вирус гепатита D (HDV) представляет собой небольшой РНК-вирус с кольцевой оболочкой, который может размножаться только в присутствии HBV. В частности, HDV требует размножения самого белка поверхностного антигена HBV. Заражение как HBV, так и HDV приводит к более серьезным осложнениям по сравнению с заражением только HBV. Эти осложнения включают большую вероятность возникновения печеночной недостаточности при острых инфекциях и быстрое прогрессирование цирроза печени с повышенным риском развития рака печени при хронических инфекциях. В сочетании с гепатитом B, гепатит D имеет самый высокий уровень смертности среди всех инфекций гепатитом. Пути передачи HDV аналогичны путям передачи HBV. Инфекция в основном ограничивается лицами с высоким риском заражения HBV, особенно потребителями инъекционных наркотиков и лицами, получающими концентраты факторов свертывания крови.

В настоящее время не существует эффективной противовирусной терапии для лечения острого или хронического гепатита D. Интерферон-альфа, назначаемый еженедельно в течение 12-18 месяцев, является единственным разрешенным лечением гепатита D. Ответ на эту терапию ограничен, так как только у четверти пациентов РНК HDV в сыворотке крови не определяется через 6 месяцев после терапии.

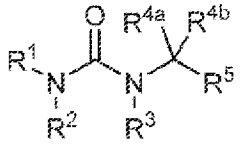
Клинически, ингибирование инкапсулирования pgРНК или, в более общем смысле, ингибирование сборки нуклеокапсида, может предложить определенные терапевтические преимущества для лечения гепатита B и/или гепатита D. В одном аспекте, ингибирование инкапсулирования pgРНК может дополнять существующие лекарственные средства,

предоставляя возможность выбора для субпопуляции пациентов, которые не переносят или не получают пользы от имеющихся лекарственных средств. В другом аспекте, основываясь на их отличном противовирусном механизме, ингибирование инкапсулирования pgPHK может быть эффективным против вариантов HBV и/или HDV, устойчивых к доступным в настоящее время ингибиторам ДНК-полимеразы. В еще одном аспекте, комбинированная терапия ингибиторов инкапсулирования pgPHK с ингибиторами ДНК-полимеразы может синергетически подавлять репликацию HBV и/или HDV и предотвращать появление лекарственной резистентности, тем самым предлагая более эффективное лечение хронического гепатита B и/или заражения гепатитом D.

Таким образом, в данной области техники существует потребность в идентификации новых соединений, которые можно использовать для лечения и/или предотвращения заражения HBV и/или HDV у субъекта. В определенных вариантах осуществления, новые соединения ингибируют сборку нуклеокапсидов HBV и/или HDV. В других вариантах осуществления, новые соединения можно использовать у пациентов, инфицированных HBV и/или HBV-HDV, пациентов, которые подвержены риску инфицирования HBV и/или HBV-HDV, и/или пациентов, инфицированных резистентными к лекарственным средствам HBV и/или HDV. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В изобретении представлено соединение формулы (I), или его соль, сольват, пролекарство, стереоизомер, таутомер или меченное изотопами производное, или любые их смеси:



(I),

где R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b} и R^5 такие, как определены в другом месте настоящего описания. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Изобретение также относится к способу лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита B (HBV) у субъекта. В изобретении также предложен способ прямого или косвенного ингибирования экспрессии и/или функции белка вирусного капсида у субъекта, инфицированного вирусом гепатита B. В определенных вариантах осуществления, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, описанного в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Чертежи в целом иллюстрируют, в качестве примера, но не в качестве ограничения, различные варианты осуществления настоящего изобретения.

На ФИГ. 1 представлено ORTEP изображение (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-

1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины (**Соединение 14**).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В определенных аспектах изобретение относится к открытию определенных замещенных содержащих мочевину соединений, которые полезны для лечения и/или профилактики инфекции вирусом гепатита B (HBV) и/или вирусом гепатита D (HDV) и родственных состояний у субъекта. В определенных вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы вирусного капсида.

Определения

В настоящем описании каждый из следующих терминов имеет значение, связанное с ним в этом разделе. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой принадлежит это изобретение. Как правило, используемая здесь номенклатура и лабораторные процедуры в фармакологии животных, фармацевтике, науке разделения и органической химии хорошо известны и широко используются в данной области техники. Следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не существенен, пока настоящие идеи остаются функциональными. Любое использование заголовков разделов предназначено для облегчения чтения документа и не должно интерпретироваться как ограничение; информация, имеющая отношение к заголовку раздела, может находиться внутри или за пределами этого конкретного раздела. Все публикации, патенты и патентные документы, упомянутые в этом документе, полностью включены в настоящий документ в качестве ссылки, как если бы они были индивидуально включены в качестве ссылки.

В заявке, где говорится, что элемент или компонент включен и/или выбран из списка перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов и может быть выбран из группы, состоящей из двух или нескольких перечисленных элементов или компонентов.

В способах, описанных в данном документе, действия могут выполняться в любом порядке, за исключением случаев, когда явно указана временная или операционная последовательность. Кроме того, указанные действия могут выполняться одновременно, если в явном виде не говорится, что они выполняются отдельно. Например, заявленное действие выполнения X и заявленное действие выполнения Y могут выполняться одновременно в рамках одной операции, и получаемый процесс будет попадать в буквальный объем заявленного процесса.

В этом документе термины «a», «an» или «the» используются для включения одного или более чем одного, если контекст явно не диктует иное. Термин «или» используется для обозначения не исключительного «или», если не указано иное. Утверждение «по меньшей мере, один из A и B» или «по меньшей мере, один из A или B» имеет то же значение, что и «A, B или A и B».

Используемый здесь термин «примерно» будет понят специалистами в данной области техники и будет в некоторой степени варьироваться в зависимости от контекста, в котором он используется. Используемый здесь термин «примерно», когда он относится к измеряемой величине, такой как количество, временная продолжительность и подобные, означает отклонения в ±20%, ±10%, ±5%, ±1% или ±0,1% от указанного значения, поскольку такие изменения подходят для реализации описанных способов.

Используемый здесь термин «алкенил», применяемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, стабильную мононенасыщенную или диненасыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую указанное количество атомов углерода. Примеры включают винил, пропенил (или аллил), кротил, изопентенил, бутадиенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил и более высокие гомологи и изомеры. Примером функциональной группы, представляющей алкен, является $-CH_2-CH=CH_2$.

Используемый здесь термин «алкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную группу, имеющую обозначенное количество атомов углерода, как определено в другом месте в настоящем документе, связанную с остальной частью молекулы через атом кислорода, такую как, например, метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси (или изопропокси) и высшие гомологи и изомеры. Конкретным примером является (C_1-C_3) алкокси, такой как, но не ограниченный ими, этокси и метокси.

Используемый здесь термин «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (*т.е.* C_1-C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода) и включает группы с прямой, разветвленной цепью или циклические заместители. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, неопентил, гексил и циклопропилметил. Конкретным вариантом осуществления является (C_1-C_6) алкил, такой как, но не ограничиваясь ими, этил, метил, изопропил, изобутил, *н*-пентил, *н*-гексил и циклопропилметил.

Используемый здесь термин «алкинил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, стабильную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью с тройной связью углерод-углерод, имеющую указанное количество атомов углерода. Неограничивающие примеры включают этинил и пропинил и высшие гомологи и изомеры. Термин «пропаргиловый» относится к группе, примером которой является $-CH_2-C\equiv CH$. Термин «гомопропаргиловый» относится к группе, представленной $-CH_2CH_2-C\equiv CH$.

Используемый здесь термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или несколькими полиненасыщенными кольцами и имеющим ароматический характер, *т. е.* имеющим (4n+2) делокализованные π (пи)-электроны, где «n» является целым числом.

Используемый здесь термин «арил», используемый отдельно или в комбинации с

другими терминами, означает, если не указано иное, карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца), где такие кольца могут быть присоединены вместе в подвешенном состоянии, например, как в бифениле, или могут быть конденсированы, например, как в нафталине. Примеры включают фенил, антрацил и нафтил. Арильные группы также включают, например, фенильные или нафтильные кольца, конденсированные с одним или несколькими насыщенными или частично насыщенными углеродными кольцами (например, бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенил или инданил), которые могут быть замещены на одном или нескольких атомах углерода ароматических и/или насыщенных или частично насыщенных колец.

Используемый здесь термин «арил-(C_1-C_6)алкил» относится к функциональной группе, в которой одно-шести углеродная алкиленовая цепь присоединена к арильной группе, *например*, -CH_2CH_2-фенилк или -CH_2-фенилу (или бензилу). Конкретные примеры включают арил-CH_2- и арил-$CH(CH_3)$-. Термин «замещенный арил-(C_1-C_6)алкил» относится к арил-(C_1-C_6)алкильной функциональной группе, в которой арильная группа замещена. Конкретным примером является замещенный арил(CH_2)-. Аналогично, термин «гетероарил-(C_1-C_6)алкил» относится к функциональной группе, где алкиленовая цепь из одного-трех втором углерода присоединена к гетероарильной группе, *например*, -CH_2CH_2-пиридилу. Конкретным примером является гетероарил-(CH_2)-. Термин «замещенный гетероарил-(C_1-C_6)алкил» относится к гетероарил-(C_1-C_6)алкильной функциональной группе, в которой гетероарильная группа замещена. Конкретным примером является замещенный гетероарил-(CH_2)-.

В одном из аспектов термины «совместно введенные» и «совместно вводить», относящиеся к субъекту, относятся к введению субъекту соединения и/или композиции по изобретению вместе с соединением и/или композицией, которые также могут лечить или предотвращать рассматриваемое здесь заболевание или расстройство. В определенных вариантах осуществления, совместно вводимые соединения и/или композиции вводят отдельно или в любой комбинации как часть единого терапевтического подхода. Совместно вводимое соединение и/или композиция могут быть составлены в виде комбинаций любого типа в виде смесей твердых веществ и жидкостей в различных твердых, гелевых и жидких составах и в виде раствора.

Используемый здесь термин «циклоалкил» сам по себе или как часть другого заместителя, относится к, если не указано иное, углеводороду с циклической цепью, имеющему указанное количество атомов углерода (*т.е.* C_3-C_6 относится к циклической группе, содержащей кольцевую группу, состоящую из трех-шести атомов углерода) и включает прямые, разветвленные или циклические группы заместителей. Примеры (C_3-C_6)циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильные кольца могут быть необязательно замещены. неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают: циклопропил, 2-метил-циклопропил, циклопропенил, циклобутил, 2,3-дигидроксициклобутил, циклобутенил,

циклопентил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктанил, декалинил, 2,5-диметилциклопентил, 3,5-дихлорциклогексил, 4-гидроксициклогексил, 3,3,5-триметилциклогекс-1-ил, октагидропенталенил, октагидро-1H-инденил, 3a,4,5,6,7,7a-гесагидро-3H-инден-4-ил, декагидроазуленил; бицикло[6.2.0]деканил, декагидронафталинил и додекагидро-1H-флуоренил. Термин «циклоалкил» также включает бициклические углеводородные кольца, неограничивающие примеры которых включают бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, 1,3-диметил[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.2]октанил и бицикло[3.3.3]ундеканил.

В контексте настоящего описания «заболевание» представляет собой состояние здоровья субъекта, при котором субъект не может поддерживать гомеостаз и где, если заболевание не улучшается, здоровье субъекта продолжает ухудшаться.

В контексте настоящего описания «расстройство» у субъекта означает состояние здоровья, при котором субъект способен поддерживать гомеостаз, но при котором состояние здоровья субъекта менее благоприятно, чем было бы при отсутствии расстройства. При отсутствии лечения расстройство не обязательно вызывает дальнейшее ухудшение состояния здоровья субъекта.

Используемый здесь термин «галогенид» относится к атому галогена, несущему отрицательный заряд. Анионами галогенида являются фторид (F^-), хлорид (Cl^-), бромид (Br^-) и йодид (I^-).

Используемый здесь термин «гало» или «галоген» отдельно или как часть другого заместителя относится к, если не указано иное, атому фтора, хлора, брома или йода.

Используемый здесь термин «гетероалкенил» сам по себе или в комбинации с другим термином относится к, если не указано иное, стабильной мононенасыщенной или диненасыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей из указанного числа атомов углерода и одного или двух гетероатомов, выбранных из группы состоящий из O, N и S, и где атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Последовательно могут быть размещены вплоть до двух гетероатомов. Примеры включают $-CH=CH-O-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-OH$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ и $-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$.

Используемый здесь термин «гетероалкил» сам по себе или в комбинации с другим термином относится к, если не указано иное, стабильной алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей из указанного числа атомов углерода и одного или двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S и где атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Гетероатомы могут быть помещены в любое положение гетероалкильной группы, в том числе между остальной частью гетероалкильной группы и фрагментом, к которому он присоединен, а также присоединен к наиболее отдаленному атому углерода в гетероалкильной группе. Примеры включают: $-OCH_2CH_2CH_3$, -

$CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2SCH_2CH_3$ и $-CH_2CH_2S(=O)CH_3$. Последовательно могут быть размещены вплоть до двух гетероатомов, например, как в $-CH_2NH-OCH_3$ или $-CH_2CH_2SSCH_3$.

Используемый здесь термин «гетероарил» или «гетероароматический» относится к гетероциклу, имеющему ароматический характер. Полициклический гетероарил может включать одно или несколько колец, которые частично насыщены. Примеры включают тетрагидрохинолин и 2,3-дигидробензофурил.

Используемый здесь термин «гетероцикл» или «гетероциклил» или «гетероциклический» сам по себе или как часть другого заместителя относится к, если не указано иное, незамещенной или замещенной, стабильной, моноциклической или полициклической гетероциклической кольцевой системе, содержащей атомы углерода. и, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными, и атом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклическая система может быть присоединена, если не указано иное, к любому гетероатому или атому углерода, который дает стабильную структуру. Гетероцикл может быть ароматическим или неароматическим по природе. В определенных вариантах осуществления, гетероциклом является гетероарил.

Примеры неароматических гетероциклов включают моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тииран, азетидин, оксетан, тиетан, пирролидин, пирролин, имидазолин, пиразолидин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-тигидрофуран, тетрагидрофуран, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксепан, 4,7-дигидро-1,3-диоксепин и гексаметиленоксид.

Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиразинил, пиримидинил (такой как, но не ограничиваясь ими, 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, 1,2,3 -триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4 -оксадиазолил.

Примеры полициклических гетероциклов включают индолил (такой как, но не ограничиваясь ими, 2-, 3-, 4-, 5, 6- и 7-индолил), индолинил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил (такой как, но не ограничиваясь ими, 1- и 5-изохинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, циннолинил, хиноксалинил (такой как, но не ограничиваясь ими, 2- и 5-хиноксалинил), хиназолинил, фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 1, 4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридинил, бензофурил (такой как, но не ограничиваясь ими, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензофурил), 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазолил, бензотиенил (такой как, но не ограничиваясь ими, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил), бензоксазолил, бензотиазолил (такой как, но не ограничиваясь ими, 2-бензотиазолил и 5-бензотиазолил), пуринил, бензимидазолил, бензтриазолил,

тиоксантинил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролизидинил и хинолизидинил.

Вышеупомянутый список гетероциклильных и гетероарильных групп предназначен для преставления, а не для ограничения.

Используемый здесь термин «фармацевтическая композиция» или «композиция» относится к смеси, по меньшей мере, одного соединения, применяемого в изобретении, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения субъекту.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не отменяет биологическую активность или свойства соединения, используемого в изобретении, и является относительно нетоксичным, *т.е.* материал может быть введен субъекту, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке соединения, используемого в изобретении, внутри или к субъекту таким образом, чтобы оно могло выполнять предполагаемую функцию. Обычно такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава, включая соединение, используемое в изобретении, и не причинять вреда субъекту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этил целлюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает любые покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобное, которые совместимы с активностью соединения, используемого в изобретении, и являются физиологически приемлемыми для субъекта. В

композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, используемого в изобретении. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, используемые в практике изобретения, известны в данной области техники и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), который включен в настоящий документ в качестве ссылки.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли вводимого соединения, полученной из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот и/или оснований, включая неорганические кислоты, неорганические основания, органические кислоты, неорганические основания, сольваты (включая гидраты) и клатраты.

В контексте настоящего описания «фармацевтически эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» соединения означает такое количество соединения, которое достаточно для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта, которому вводят соединение.

Термин «предотвращать», «предотвращающий» или «профилактика» в контексте настоящего описания означает избегание или отсрочку появления симптомов, связанных с заболеванием или состоянием, у субъекта, у которого не развились такие симптомы на момент начала введения агента или соединения. В данном документе «заболевание», «состояние» и «расстройство» используются как взаимозаменяемые.

Термин «специфически связывает» или «специфически связывается» в контексте настоящего описания означает, что первая молекула предпочтительно связывается со второй молекулой (*например*, с конкретным рецептором или ферментом), но не обязательно связывается только с этой второй молекулой.

Используемые здесь термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и могут относиться к человеку или млекопитающему, не являющемуся человеком, или птице. К млекопитающим, не относящимся к человеку, относятся, например, домашний скот и домашние животные, такие как млекопитающие овцы, коровы, свиньи, собаки, кошки и мыши. В определенных вариантах осуществления, субъектом является человек.

Используемый здесь термин «замещенный» относится к тому, что атом или группа атомов имеет замещенный водород в качестве заместителя, присоединенного к другой группе.

Используемый здесь термин «замещенный алкил», «замещенный циклоалкил», «замещенный алкенил» или «замещенный алкинил» относится к алкилу, циклоалкилу, алкенилу или алкинилу, определенным в другом месте настоящего документа, замещенному одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, алкокси, тетрагидро-2-H-пиранила, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6алкила), $-N(C_1$-C_6 алкила$)_2$, 1-метилимидазол-2-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила,

пиридин-4-ила, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_1-C_6)алкила, трифторметила, -C≡N, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6)алкила, -C(=O)N((C_1-C_6)алкила)$_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_6 алкила), -SO_2N(C_1-C_6 алкила)$_2$, -C(=NH)NH_2 и -NO_2, в определенных вариантах осуществления, содержащих одни или два заместителя, независимо выбранных из галогена, -OH, алкокси, -NH_2, трифторметила, -N(CH_3)$_2$ и -C(=O)OH, в определенных вариантах осуществления, независимо выбранных из галогена, алкокси и -OH. Примеры замещенных алкилов включают, но не ограничены ими, 2,2-дифторпропил, 2-карбоксициклопентил и 3-хлорпропил.

Для арильной, арил-(C_1-C_3)алкильной и гетероциклильной групп, термин «замещенный» применяемый к кольцам этих групп, относится к любому уровню замещения, а именно моно-, ди-, три-, тетра- или пента-замещению, где такое замещение разрешено. Заместители выбирают независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. В определенных вариантах осуществления, количество заместителей варьируется от одного до четырех. В других вариантах осуществления, количество заместителей варьируется от одного до трех. В еще одном варианте осуществления, количество заместителей варьируется от одного до двух. В еще других вариантах осуществления, заместители независимо выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, -OH, C_1-C_6 алкокси, галоген, амино, ацетамидо и нитро. В настоящем описании, если заместителем является алкильная или алкоксигруппа, углеродная цепь может быть разветвленной, прямой или циклической.

Если не указано иное, когда два заместителя взяты вместе, чтобы образовать кольцо, имеющее определенное число кольцевых атомов (*например*, R^2 и R^3, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо, имеющее от 3 до 7 членов кольца), кольцо может иметь атомы углерода и необязательно один или несколько (*например*, от 1 до 3) дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Кольцо может быть насыщенным или частично насыщенным и может быть необязательно замещенным.

Каждый раз, когда термин или любой из их корней префикса появляется в наименовании заместителя, это наименование следует интерпретировать как включающее те ограничения, которые предусмотрены в настоящем документе. Например, всякий раз, когда термин «алкил» или «арил» или любой из их корней префикса появляется в названии заместителя (например, арилалкил, алкиламино), это наименование следует интерпретировать как включающее ограничения, приведенные в другом месте настоящего документа для «алкила» и «арила», соответственно.

В определенных вариантах осуществления, заместители соединений описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что описание включает каждую отдельную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C_{1-6}алкил» специально предназначен для индивидуального описания C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5 и C_5-C_6 алкила.

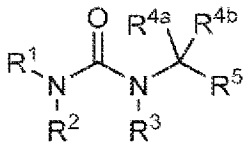
Термины «лечить», «лечащий» и «лечение» в настоящем описании означают уменьшение частоты или серьезности, с которой субъект испытывает симптомы заболевания или состояния, в результате введения субъекту агента или соединения.

Ниже приведены некоторые используемые здесь сокращения: сссДНК, ковалентно замкнутая кольцевая ДНК; ДМСО, диметилсульфоксид; HBsAg, HBV поверхностный антиген; HBV, вирус гепатита B; HDV, вирус гепатита D; ЖХВД, жидкостная хроматография высокого давления; ЖХМС, жидкостная хроматография масс спектрометрия; NARTI или NRTI, ингибитор обратной транскриптазы; ЯМР, ядерный магнитный резонанс; NtARTI или NtRTI, ингибитор нуклеотидного аналога обратной транскриптазы; pg РНК, прегеномная РНК; rcДНК, релаксированная кольцевая ДНК; ВУ, время удержания; sAg, поверхностный антиген; ТСХ, тонкослойная хроматография.

Диапазоны: в этом описании различные аспекты настоящего изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона дано просто для удобства и краткости и не должно толковаться как жесткое ограничение объема настоящего изобретения. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно описывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как конкретно описывающее поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3. до 6 и т. д., а также отдельные числа в этом диапазоне, например 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. Например, диапазон «примерно 0,1% до примерно 5%» или «примерно 0,1% до 5%» следует понимать как включающий не только от примерно 0,1% до примерно 5%, но также отдельные значения (*например*, 1%, 2%, 3% и 4%) и субдиапазоны (например, 0,1% до 0,5%, 1,1% до 2,2%, 3,3% до 4,4%) в пределах указанного диапазона. Утверждение «примерно X до Y» имеет то же значение, что «примерно X до примерно Y», если не указано иное. Также утверждение «примерно X, Y или примерно Z» имеет то же значение, что и «примерно X, примерно Y или примерно Z», если не указано иное. Это применимо независимо от широты диапазона.

Соединения

Изобретение включает соединение формулы (I) или его соль, сольват, пролекарство, меченное изотопом производное, стереоизомер (например, в неограничивающем примере, энантиомер или диастереоизомер и/или любые их смеси, такие как, в неограничивающем примере, смеси в любых соотношениях энантиомеров и/или диастереоизомеров), таутомер и любые их смеси, и/или геометрический изомер и любые его смеси:



(I), где в (I):

R^1 выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3-C_8циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила,

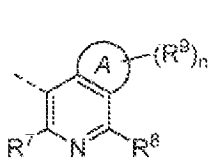
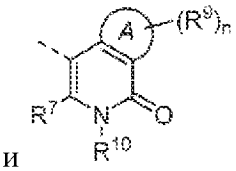
необязательно замещенного гетероарила и -(CH_2)(необязательно замещенного гетероарила);

каждый изR^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_1-C_6 алкила;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_3-C_8 циклоалкила, где алкил или циклоалкил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано, -OH, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_3-C_8 галоциклоалкокси, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -C(=O)OR^6, -OC(=O)R^6, -SR^6, -S(=O)R^6, -$S(=O)_2R^6$, -$S(=O)_2NR^6R^6$, -$N(R^6)S(=O)_2R^6$, -$N(R^6)C(=O)R^6$, -C(=O)NR^6R^6 и -NR^6R^6;

R^{4a} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила и фенила, где алкил, циклоалкил или фенил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано, -OH, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_3-C_8 галоциклоалкокси, -NR^6R^6 и необязательно замещенного фенила;

R^{4b} выбирают из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

R^5 выбирают из группы, состоящей из:  и  ,

где каждое кольцо A независимо выбирают из группы, состоящей из бензола, пиридина, пиримидина, пиридазина и пиразина;

каждый из R^6 независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый из R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкокси;

каждый из R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкокси, гетероциклила, гетероарила, -S(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -SO(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -SO_2(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)O(необязательно замещенного C_3-C_8циклоалкила), -O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -O(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -NH_2, -NH(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -NH(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного

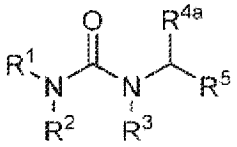
C_1-C_6 алкила), -N(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)NH(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -C(=O)N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)N(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила) и -C(=O)N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила);

каждый из R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкокси;

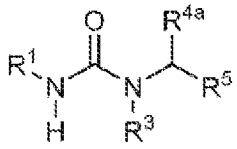
каждый из n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

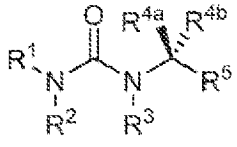
В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia):

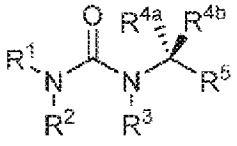

(Ia).

В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) является соединением формулы (Ib):

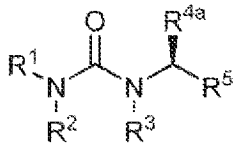

(Ib).

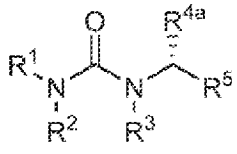
В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) выбирают из:


(Ic) и

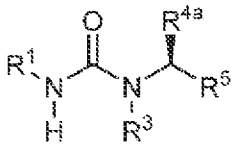
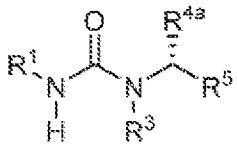

(Id).

В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) выбирают из:

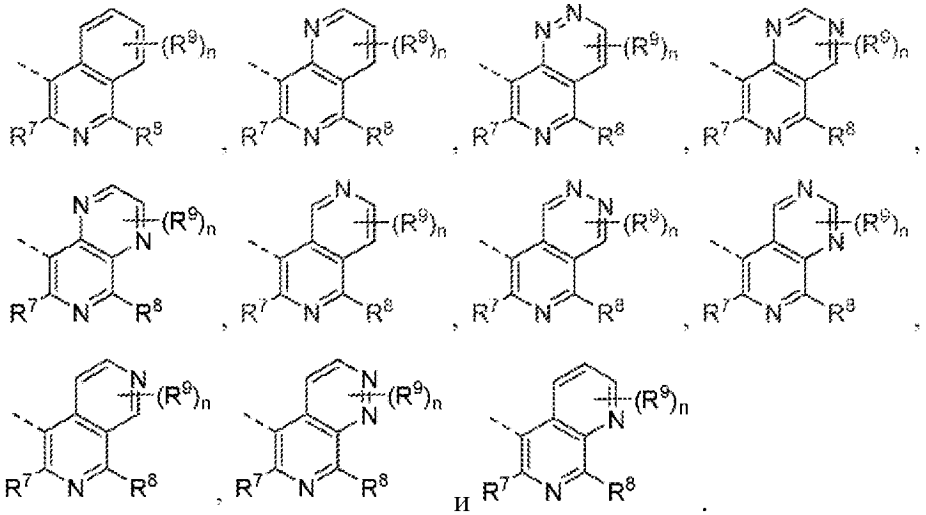

(Ie) и


(If).

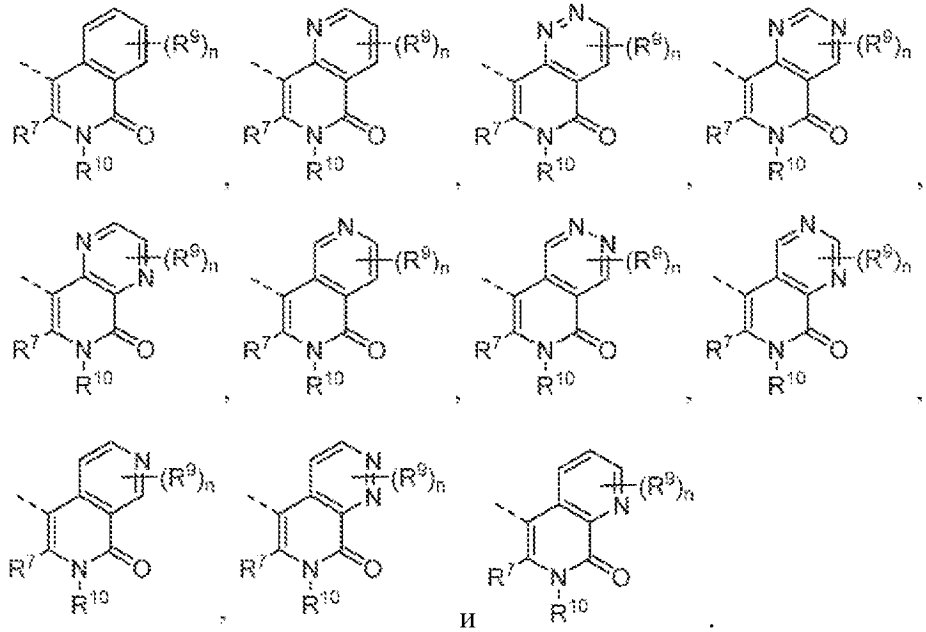
В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) выбирают из:

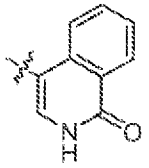
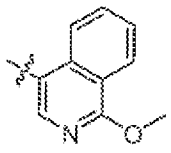

(Ig) и 
(Ih).

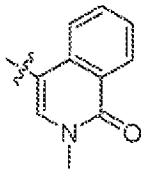
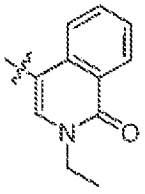
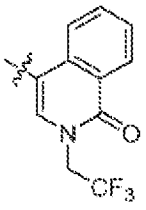
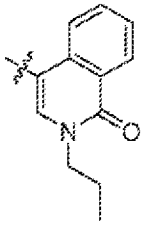
В определенных вариантах осуществления, R^5 выбирают из:

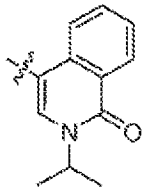
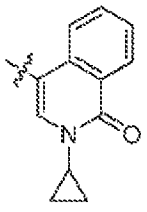
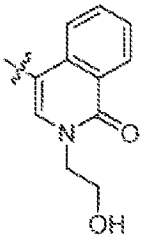
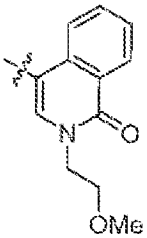
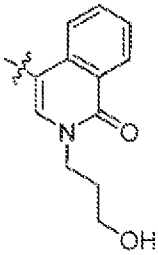


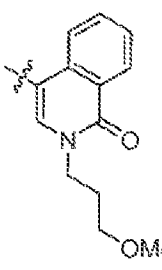
В определенных вариантах осуществления, R^5 выбирают из:

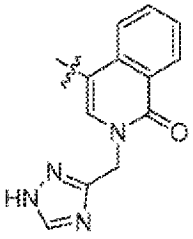
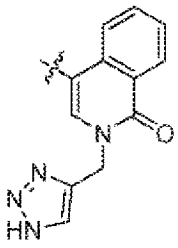
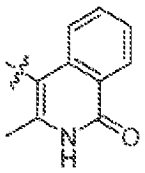
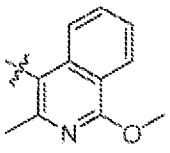
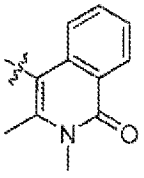
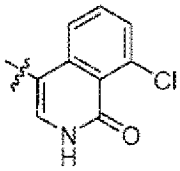
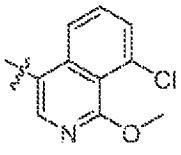
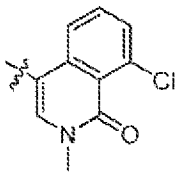
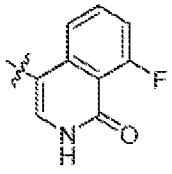
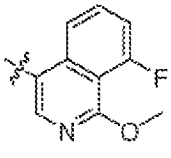


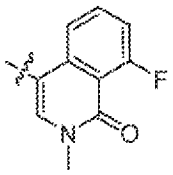
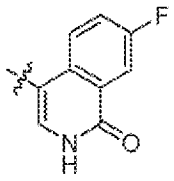
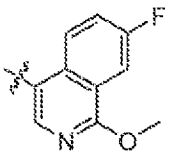
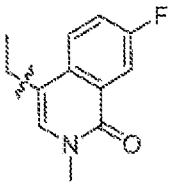
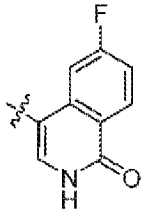
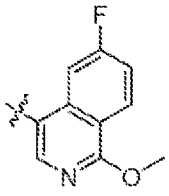
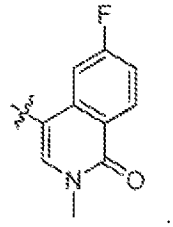
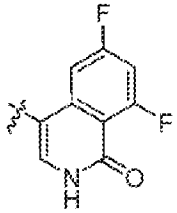
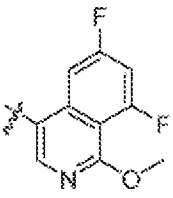
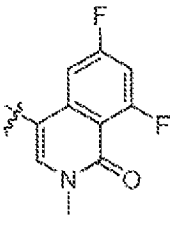
В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных

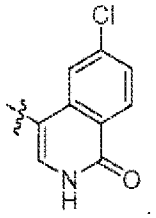
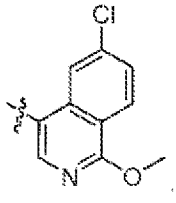
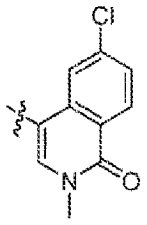
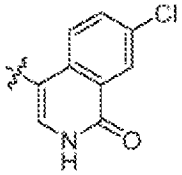
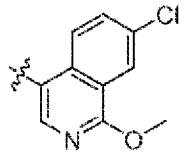
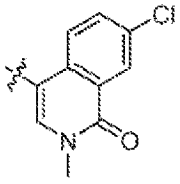
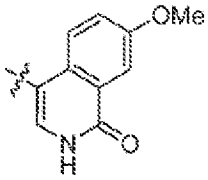
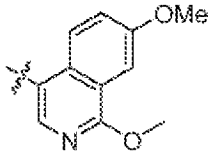
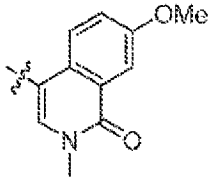
вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  .

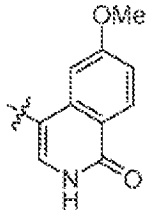
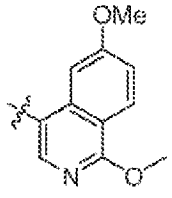
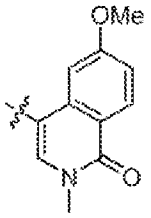
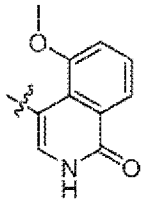
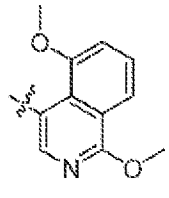
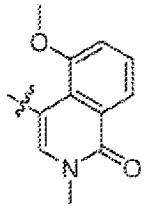
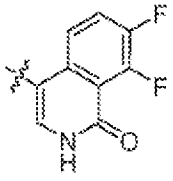
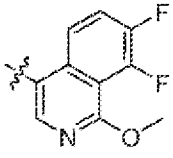
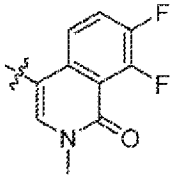
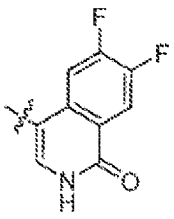
В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  .

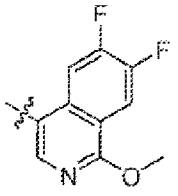
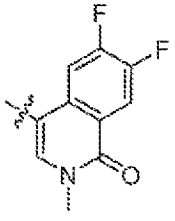
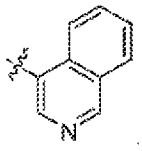
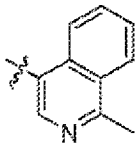
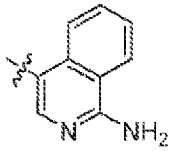
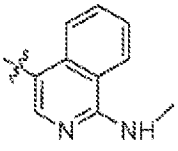
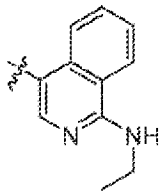
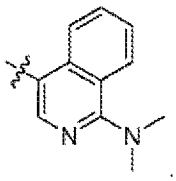
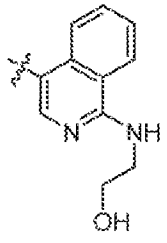
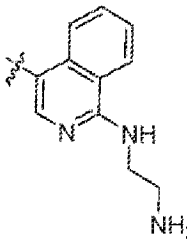
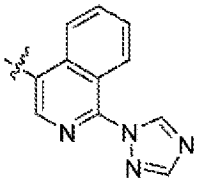
В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных

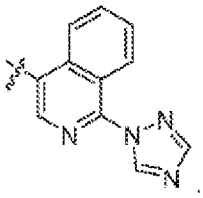
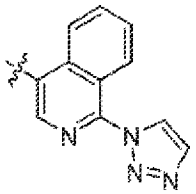
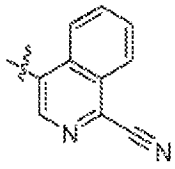
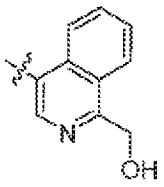
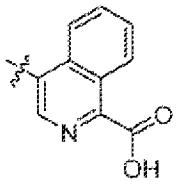
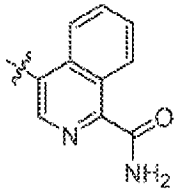
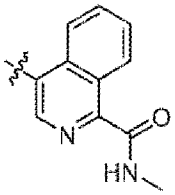
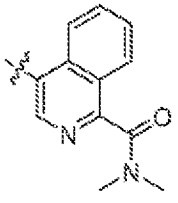
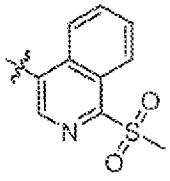
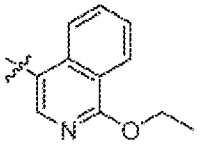
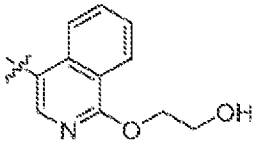
вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является. В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах

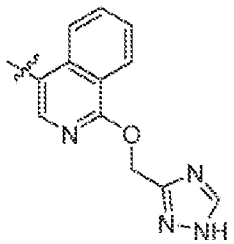
осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В

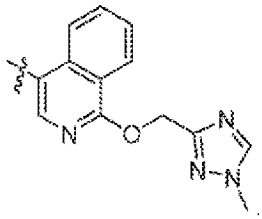
определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является . В определенных вариантах осуществления,

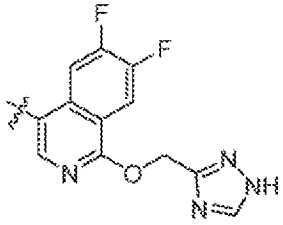
R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является .

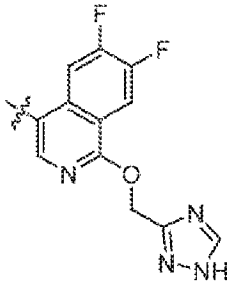
вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных

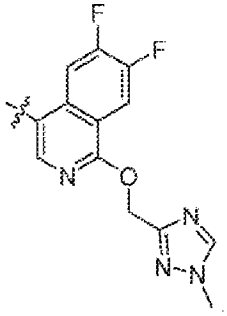
вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является

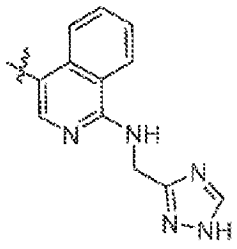
определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных

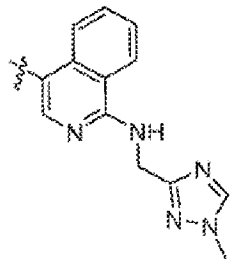
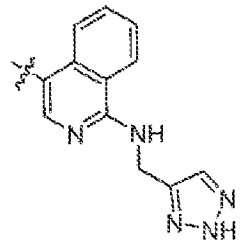
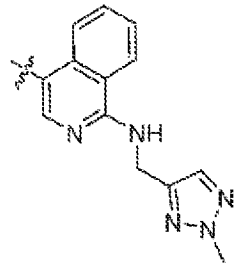
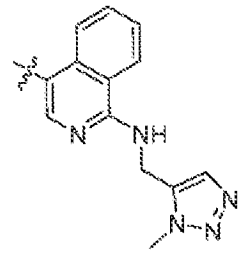
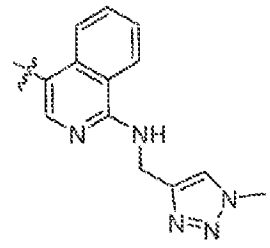
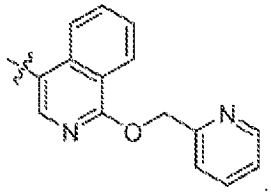
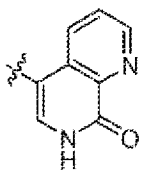
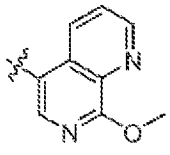
вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах

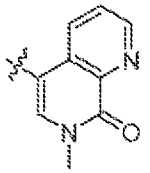
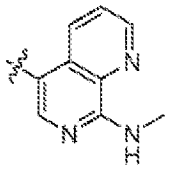
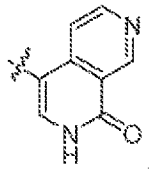
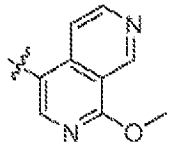
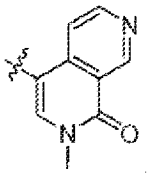
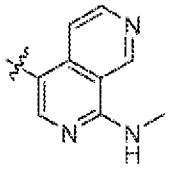
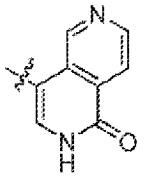
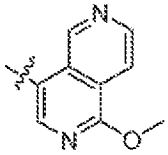
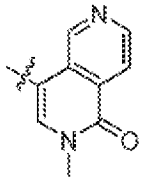
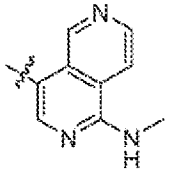
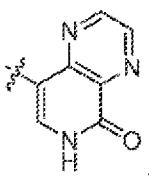
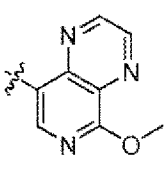
осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах

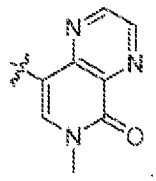
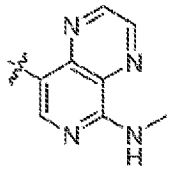
осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления,

R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является

 . В определенных вариантах осуществления, R^5 является


. В определенных вариантах осуществления, R^5 является 
. В определенных вариантах осуществления, R^5 является 
. В определенных вариантах осуществления, R^5 является 
. В определенных вариантах осуществления, R^5 является 
. В определенных вариантах осуществления, R^5 является 
. В определенных вариантах осуществления, R^5 является 
. В определенных вариантах осуществления, R^5 является 
. В определенных

вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является . В определенных вариантах осуществления, R^5

является  . В определенных вариантах осуществления, R^5 является  .

В определенных вариантах осуществления, каждый из алкила, алкенил, алкинила или циклоалкила независимо необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8циклоалкила, галогена, циано (-CN), -OR^a, необязательно замещенного фенила (таким образом, получая, в качестве неограничивающих примеров, необязательно замещенный фенил-(C_1-C_3 алкил), такой как, но не ограниченный ими, бензил или замещенный бензил), необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -$C(=O)OR^a$, -$OC(=O)R^a$, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^aR^a$, -$N(R^a)S(=O)_2R^a$, -$N(R^a)C(=O)R^a$, -$C(=O)NR^aR^a$ и -$N(R^a)(R^a)$, где каждый из R^a независимо является H, необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом, необязательно замещенным арилом или необязательно замещенным гетероарилом или две R^a группы объединены с N, с которым они связаны, с образованием гетероцикла.

В определенных вариантах осуществления, каждый из арила или гетероарила независимо необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8циклоалкила, фенила, C_1-C_6гидроксиалкила, (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 галоалкокси, галогена, -CN, -OR^b, -$N(R^b)(R^b)$, -NO_2, -$C(=O)N(R^b)(R^b)$, -$C(=O)OR^b$, -$OC(=O)R^b$, -SR^b, -$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$, -$N(R^b)S(=O)_2R^b$, -$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$, ацила и C_1-C_6 алкоксикарбонила, где каждый из R^b независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом, где в R^b алкил или циклоалкил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, C_1-C_6 алкокси и гетероарила; или заместители на двух соседних атомах углерода объединены с образованием -$O(CH_2)_{1-3}O$-.

В определенных вариантах осуществления, каждый из арила или гетероарила независимо необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8циклоалкила, фенила, C_1-C_6гидроксиалкила, (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 галоалкокси, галогена, -OR^b, -$C(=O)N(R^b)(R^b)$, -$C(=O)OR^b$, -$OC(=O)R^b$, -SR^b, -$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$ и -$N(R^b)S(=O)_2R^b$, где каждый из R^b независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом, где в R^b алкил или циклоалкил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, C_1-C_6 алкокси и гетероарила; или заместители на двух соседних атомах углерода объединены с образованием -$O(CH_2)_{1-3}O$-.

В определенных вариантах осуществления, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклил, арил или бензил необязательно независимо замещен, по меньшей мере, одной группой, выбранной из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила; C_1-C_6 алкокси; C_1-C_6 галоалкила; C_1-C_6 галоалкокси; -NH_2, -$NH(C_1$-C_6 алкила), -$N(C_1$-C_6

алкила)(C_1-C_6 алкила), галогена, -OH; -CN; фенокси, -NHC(=O)H, -NHC(=O)C_1-C_6 алкила, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHC_1-C_6 алкила, -C(=O)N(C_1-C_6 алкила)(C_1-C_6 алкила), тетрагидропиранила, морфолинила, -C(=O)CH_3, -C(=O)CH_2OH, -C(=O)NHCH_3, -C(=O)CH_2OMe или их N-оксида.

В определенных вариантах осуществления, каждый из гетероарила независимо выбирают из группы, состоящей из хинолинила, имидазо[1,2-a]пиридила, пиридила, пиримидила, пиразинила, имидазолила, тиазолила, пиразолила, изоксазолила, индолила (такого как, но не ограниченного ими, 2-, 3-, 4-, 5, 6- и 7-индолил), оксадиазолила (включая 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- и 1,3,4-оксадиазол) и триазолила (такого как 1,2,3-триазолил и 1,2,4-триазолил).

В определенных вариантах осуществления, каждый из гетероциклила независимо выбирают из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1-оксидо-тиоморфолинила, 1,1-диоксидо-тиоморфолинила, оксазолидинила, азетидинила и их соответствующих оксо аналогов (где метиленовая группа кольца замещена карбонилом).

В определенных вариантах осуществления, R^1 является необязательно замещенным C_3-C_8циклоалкилом. В других вариантах осуществления, R^1 является циклобутилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является циклопентилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является циклогексилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является циклогептилом.

В определенных вариантах осуществления, R^1 выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила и -(CH_2)(необязательно замещенного гетероарила), где фенил, бензил или гетероарил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила (такого как, например, метил, этил и изопропил), галогена (такого как, например, F, Cl, Br и I), C_1-C_3 галоалкила (такого как, например, монофторметил, дифторметил и трифторметил) и -CN.

В определенных вариантах осуществления, R^1 выбирают из группы, состоящей из: бензила, 1-фенилэтила, 4-фторфенилметила, 3,4-дифторфенилметила, 3-хлор-4-фторфенилметила, 3,4,5-трифторфенилметила, фенила, 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила, 4-фторфенила, 2-бромфенила, 3-бромфенила, 4-бромфенила, 3,4-дифторфенила, 3,5-дифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,5-дихлорфенила, 3,5-дифторфенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3,4-дихлорфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метилфенила, 3-хлор-4-метилфенила, 4-фтор-3-метилфенила, 3-фтор-4-метилфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-трифторметилфенила, 4-трифторметилфенила, 3-трифторметил-4-фторфенила, 4-трифторметил-3-фторфенила, 2,3-дифторфенила, 2,3,4-трифторфенила, 3,5-дихлор-4-фторфенила, 3-цианофенила, 4-цианофенила, 3-циано-4-фторфенила, 4-циано-3-фторфенила, 3-дифторметил-4-фторфенила, 4-дифторметил-3-фторфенила,

бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ила, бензила, 3-фторбензила, 4-фторбензила, 3-хлорбензила, 4-хлорбензила, 2-пиридила, 4-метил-2-пиридила, 5-метил-2-пиридила, 6-метил-2-пиридила, 3-пиридила, 2-метил-3-пиридила, 3-метил-3-пиридила, 4-пиридила, 2-метил-4-пиридила, 2-фтор-4-пиридила, 2-хлор-4-пиридила, 2-трифторметил-4-пиридила, 6-метил-4-пиридила и 1H-индол-6-ила.

В определенных вариантах осуществления, R^1 является фенилом. В других вариантах осуществления, R^1 является бензилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 1-фенилэтилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 4-фторфенилметилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3,4-дифторфенилметилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3-хлор-4-фторфенилметилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3,4,5-трифторфенилметилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3,4-дифторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3-дифторметил-4-фторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3-хлорфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3-хлор-4-фторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 4-хлор-3-фторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3-фтор-4-метилфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 4-фтор-3-метилфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3-циано-4-фторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3-дифторметил-4-фторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 2-фторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 2,3-дифторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3-фторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 4-фторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 4-хлорфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 4-бромфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3,5-дихлорфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 3,5-дихлор-4-фторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 2,3,4-трифторфенилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 4-пиридилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 2-хлор-4-пиридилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 2-трифторметил-4-пиридилом. В еще других вариантах осуществления, R^1 является 1H-индол-6-илом.

В определенных вариантах осуществления, каждый из R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H и метила. В других вариантах осуществления, R^2 является H. В еще других вариантах осуществления, R^2 является метилом.

В определенных вариантах осуществления, R^3 выбирают из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, *н*-пропила, циклопропила, *н*-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, изопропилметила, $-(CH_2)_{2\text{-}6}OH$, $-(CH_2)_{2\text{-}6}O(C_1\text{-}C_6$ алкила), необязательно замещенного бензила и необязательно замещенного фенила.

В определенных вариантах осуществления, R^3 является H. В других вариантах осуществления, R^3 является метилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является

тридейтерометилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2,2-дифторэтилом). В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2,2,2-трифторэтилом). В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-пентадейтероэтилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является изопропилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является циклопропилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-пропилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является циклопропилметилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-бутилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является изобутилом.

В определенных вариантах осуществления, R^3 является метоксиметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является этоксиметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (ацетиламино)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (аминокарбонил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (метиламинокарбонил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (диметиламинокарбонил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является цианометилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является метилсульфонилметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является аминосульфонилметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (тетрагидрофуран-2-ил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (тетрагидрофуран-3-ил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является циклопентилметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является циклогексилметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (1-метилпиперидин-4-ил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (4-гидроксициклогексил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (1H-1,2,3-триазол-4-ил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (4H-1,2,4-триазол-3-ил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является (2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является пиридин-2-илметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является пиридин-3-илметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является пиридин-4-илметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является тиазол-2-илметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является тиазол-4-илметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является пиримидин-5-илметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является пиримидин-4-илметилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является тиазол-5-илметилом.

В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-амино)этилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-гидрокси)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-метокси)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-этокси)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-ацетиламино)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3

является 1-(2-аминокарбонил)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-метиламинокарбонил)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-диметиламинокарбонил)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-циано)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-метилсульфонил)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-аминосульфонил)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-(2-метоксиэтокси))этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-(2,2-дифторэтил)амино)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-(2,2,2-трифторэтил)амино)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-карбокси)этилом.

В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-амино)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-гидрокси)пропилом. В еще других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-метокси)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-этокси)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-ацетиламино)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-аминокарбонил)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-метиламинокарбонил)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-диметиламинокарбонил)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-циано)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-метилсульфонил)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-аминосульфонил)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-гидрокси-2,2-диметил)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(2-гидрокси)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-карбокси)пропилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-гидрокси-2-гидроксиметил)пропилом.

В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-амино)бутилом. В других вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-гидрокси)бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-метокси)бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-этокси)бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-ацетиламино)бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-аминокарбонил)бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-метиламинокарбонил)бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-диметиламинокарбонил)бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-циано)бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-метилсульфонил)бутилом. . В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-аминосульфонил)бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(3-гидрокси)бутилом. В определенных вариантах осуществления, R^3 является 1-(4-карбокси)бутилом. В

определенных вариантах осуществления, R^3 является бензилом.

В определенных вариантах осуществления, R^{4a} выбирают из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, *н*-пропила, циклопропила, *н*-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, изопропилметила, $-(CH_2)_{2-6}OH$, $-(CH_2)_{2-6}O(C_1-C_6$ алкила), необязательно замещенного бензила, необязательно замещенного фенила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является H. В других вариантах осуществления, R^{4a} является метилом. В еще других вариантах осуществления, R^{4a} является трифторметилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является этилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является циклопропилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является изопропилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является 1-пропилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является фенилом. В определенных вариантах осуществления, R^{4a} является 2-гидроксиэтилом.

В определенных вариантах осуществления, R^{4b} выбирают из группы, состоящей из H и метила. В других вариантах осуществления, R^{4b} является H. В других вариантах осуществления, R^{4b} является метилом.

В определенных вариантах осуществления, R^7 является H. В других вариантах осуществления, R^7 является метилом.

В определенных вариантах осуществления, R^8 является H. В других вариантах осуществления, R^8 является метокси. В еще других вариантах осуществления, R^8 является этокси. В еще других вариантах осуществления, R^8 является метилом. В еще других вариантах осуществления, R^8 является этилом. В еще других вариантах осуществления, R^8 является 2-гидроксиэтокси. В еще других вариантах осуществления, R^8 является амино. В еще других вариантах осуществления, R^8 является метиламино. В еще других вариантах осуществления, R^8 является этиламино. В еще других вариантах осуществления, R^8 является диметиламино. В еще других вариантах осуществления, R^8 является (2-гидроксиэтил)амино. В еще других вариантах осуществления, R^8 является 2-аминоэтил)амино. В еще других вариантах осуществления, R^8 является триазолилом. В еще других вариантах осуществления, R^8 является триазолилметокси. В еще других вариантах осуществления, R^8 является (N-метилтриазолил)метилом. В еще других вариантах осуществления, R^8 является триазолилметиламино. В еще других вариантах осуществления, R^8 является (N-метилтриазолил)метиламино. В еще других вариантах осуществления, R^8 является CN. В еще других вариантах осуществления, R^8 является гидроксиметилом. В еще других вариантах осуществления, R^8 является карбокси. В еще других вариантах осуществления, R^8 является аминокарбонилом. В еще других вариантах осуществления, R^8 является метиламинокарбонилом. В еще других вариантах осуществления, R^8 является диметиламинокарбонилом. В еще других вариантах осуществления, R^8 является метилсульфонилом. В еще других вариантах осуществления, R^8 является пиридилметокси.

В определенных вариантах осуществления, R^9 является H. В других вариантах осуществления, R^9 является Cl. В еще других вариантах осуществления, R^9 является F. В еще других вариантах осуществления, R^9 является Br. В еще других вариантах осуществления, R^9 является метокси. В еще других вариантах осуществления, R^9 является этокси.

В определенных вариантах осуществления, R^{10} является H. В других вариантах осуществления, R^{10} является метилом. В еще других вариантах осуществления, R^{10} является этилом. В еще других вариантах осуществления, R^{10} является 1-(2,2,2-трифторэтил). В еще других вариантах осуществления, R^{10} является 1-пропилом. В еще других вариантах осуществления, R^{10} является изопропилом. В еще других вариантах осуществления, R^{10} является циклопропилом. В еще других вариантах осуществления, R^{10} является 1-(2-гидрокси)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^{10} является 1-(2-метокси)этилом. В еще других вариантах осуществления, R^{10} является 1-(3-гидрокси)пропилом. В еще других вариантах осуществления, R^{10} является 1-(3-метокси)пропилом. В еще других вариантах осуществления, R^{10} является триазолилметилом.

В определенных вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой любое соединение, описанное в данном документе, или его соль, сольват, пролекарство, меченный изотопом, стереоизомер, любую смесь стереоизомеров, таутомер и/или любую смесь таутомеров.

В определенных вариантах осуществления, соединением является, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из Таблицы 4, или его соль, сольват, пролекарство, меченый изотопом, стереоизомер, любая смесь стереоизомеров, таутомер и/или любая смесь таутомеров.

В определенных вариантах осуществления, соединением является, по меньшей мере, одно, выбранное из: (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины; (R)-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-1-(3-хлор-4-

фторфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(изохинолин-4-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(изохинолин-4-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-этоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-этоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-(2-гидроксиэтокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-(2-гидроксиэтокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-

фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)- (3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (S)- (3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-(3-метоксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-(3-метоксипропил)мочевины; (R)-1-бензил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-бензил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-

1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевины; (R)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевины; (R)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-

дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-(пиридин-2-илметокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-(пиридин-2-илметокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (S)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (R)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевины; (S)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(2,2-дифторэтил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(2,2-дифторэтил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-N-(2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамида; (S)-N-(2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамида; (R)- (3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевины; (S)- (3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-

ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамида; (S)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамида; (R)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамида; (S)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилацетамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилацетамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)ацетамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)ацетамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-

ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-(метиламино)пиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-(метиламино)пиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилацетамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилацетамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевины; (R)-1-(3-аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(3-аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-

тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевины; (R)-1-(1-(8-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(8-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-пропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-пропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-

хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-метоксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-метоксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-гидроксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-гидроксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановой кислоты; (S)-3-(3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановой кислоты; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-((S)1-(1-оксо-1,2-

дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропан-1-сульфонамида; (S)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропан-1-сульфонамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((4-цис-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((4-цис-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановой кислоты; (S)-4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановой кислоты; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(1-аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-

фторфенил)-1-(1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(1-((2-аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-((2-аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-((4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-((4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-

дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенилмочевины; (S)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенилмочевины; (R)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(4-хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевины; (R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1,3-диметил-1-

(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1,3-диметил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-циклопентил-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-циклопентил-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамида; (S)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамида; (R)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамида; (S)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-5-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-5-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевины; (R)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоновой кислоты; (S)-4-(1-(3-(3-хлор-4-

фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоновой кислоты; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамида; (S)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-

(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (S)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (R)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-

фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид; (R)-2-(3-(4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевины; (R)-3-(4-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(4-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (R)-3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-

метилмочевины; (S)-3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевины; (R)-3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (R)-3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-4-ил)мочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-4-ил)мочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-3-

ил)мочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-3-ил)мочевины; (R)-3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-бензил-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-бензил-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-этилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-этилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенил-1-этилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенил-1-этилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилмочевины; (R)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-

дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; (R)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (S)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (R)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; (S)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; 1-(1(R)-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевины; 1-(1(S)-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевины; 1-(1(R)-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевины; 1-(1(S)-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевины; (S)1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3-хлор-4-фторбензил)мочевины; (S)1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3-хлор-4-фторбензил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевины; 1-(1(R)-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевины; 1-(1(S)-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевины; 1-(1(R)-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевины; 1-(1(S)-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевины; (S)1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевины; (S)1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторбензил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторбензил)-1-метилмочевины; (R)-1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(1-

(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевины; или его соли, сольвата, пролекарства, меченого изотопом, стереоизомера, любой смеси стереоизомеров, таутомера и/или любая смеси таутомеров.

В определенных вариантах осуществления, соединением является, по меньшей мере, одно, выбранное из: (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (R)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(2,2-дифторэтил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевины; (R)-3-(4-хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; и (R)-3-(4-бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; или его соли, сольвата, пролекарства, меченого изотопом, стереоизомера, любой смеси стереоизомеров, таутомера и/или любая смеси таутомеров.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или несколько

стереоцентров, и каждый стереоцентр может существовать независимо либо в (R)-, либо в (S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, присутствуют в оптически активных или рацемических формах. Описанные в настоящем документе соединения включают рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, которые обладают терапевтически полезными свойствами, описанными в настоящем документе. Получение оптически активных форм достигается любым подходящим способом, включая, в качестве неограничивающего примера, разделение рацемической формы методами перекристаллизации, синтез из оптически активных исходных материалов, хиральный синтез или хроматографическое разделение с использованием хиральной неподвижной фазы. Соединение, проиллюстрированное в настоящем документе рацемической формулой, дополнительно представляет собой один из двух энантиомеров или любую их смесь, или в случае, когда два или более хиральных центра присутствуют, все диастереомеры или любые их смеси.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению существуют в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, изложенных в настоящем документе.

Соединения, описанные в настоящем документе, также включают соединения, меченные изотопами, где один или несколько атомов заменены атомом, имеющим такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{36}Cl, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P и ^{35}S. В определенных вариантах осуществления замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает большую химическую стабильность. Меченые изотопами соединения получают любым подходящим способом или способами с использованием подходящего меченого изотопами реагента вместо не меченого реагента, используемого иным образом.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, помечены другими способами, включая, помимо прочего, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Во всех вариантах осуществления, представленных в настоящем документе, примеры подходящих необязательных заместителей не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения. Соединения изобретения могут содержать любые заместители или комбинации заместителей, представленные в настоящем документе.

Соли

Соединения, описанные в настоящем документе, могут образовывать соли с кислотами или основаниями, и такие соли включены в настоящее изобретение. Термин «соли» включает аддитивные соли свободных кислот или оснований, которые используют

в способах настоящего изобретения. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые обладают профилями токсичности в диапазоне, позволяющем использовать их в фармацевтике. В некоторых вариантах осуществления, солями являются фармацевтически приемлемые соли. Тем не менее, фармацевтически неприемлемые соли могут обладать такими свойствами, как высокая кристалличность, которые могут быть полезны в практике настоящего изобретения, например, полезны в процессе синтеза, очистки или составления соединений, используемых в способах изобретения.

Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примеры неорганических кислот включают сульфат, гидросульфат, хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, угольную, серную и фосфорную кислоты (включая гидрофосфат и дигидрофосфат). Подходящие органические кислоты могут быть выбраны из алифатических, циклоалифатических, ароматических, аралифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых классов органических кислот, примеры которых включают муравьиную, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, глюконовую, молочную, яблочную, винную, лимонную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, фумаровую, пировиноградную, аспарагиновую, глутаминовую, бензойную, антраниловую, 4-гидроксибензойную, фенилуксусную, миндальную, эмбоновую (или памоевую), метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, пантотеновую, сульфаниловую, 2-гидроксиэтансульфоновую, трифторметансульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексиламиносульфоновую, стеариновую, альгиновую, β-гидроксимасляную, салициловую, галактаровую, галактуроновую кислоту, глицерофосфоновые кислоты и сахарин (*например*, сахаринат, сахарин). Соли могут состоять из фракции одного, одного или более чем одного молярного эквивалента кислоты или основания по отношению к любому соединению изобретения.

Подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединений по изобретению включают, например, соли аммония и соли металлов, включая соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и переходных металлов, такие как, например, соли кальция, магния, калия, натрия и цинка. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли также включают органические соли, полученные из основных аминов, таких как, например, *N,N'*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (или N-метилглюкамин) и прокаин. Все эти соли могут быть получены из соответствующего соединения путем взаимодействия, например, соответствующей кислоты или основания с соединением.

Комбинированные терапии

В одном аспекте, соединения по настоящему изобретению можно использовать в способах по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, применимыми для лечения инфекций HBV и/или HDV. Эти

дополнительные агенты могут включать соединения или композиции, идентифицированные в настоящем документе, или соединения (*например*, коммерчески доступные соединения), известные для лечения, профилактики или уменьшения симптомов инфекций HBV и/или HDV.

Неограничивающие примеры одного или нескольких дополнительных агентов, полезных для лечения инфекций HBV и/или HDV, включают: (a) ингибиторы обратной транскриптазы; (б) ингибиторы капсида; (c) ингибиторы образования сссДНК; d) дестабилизаторы РНК; (e) олигомерные нуклеотиды, направленные против генома HBV; (f) иммуностимуляторы, такие как ингибиторы контрольных точек (*например*, ингибиторы PD-L1); и (g) конъюгаты GalNAc-siРНК, направленные против транскрипта гена HBV.

(a) Ингибиторы обратной транскриптазы

В определенных вариантах осуществления, ингибитором обратной транскриптазы является ингибитор обратной транскриптазы (NARTI или NRTI). В других вариантах осуществления ингибитором обратной транскриптазы является нуклеотидный аналог ингибитора обратной транскриптазы (NtARTI или NtRTI).

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы включают, но не ограничены ими, энтекавир, клевудин, телбивудин, ламивудин, адефовир и тенофовир, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид, адефовир диповоксил, (1R, 2R, 3R, 5HR)-3-(6-амино-9-амино-3)-9-пуринил)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метиленциклопентан-1-ол (описан в патенте США № 8,816,074, полностью включен в настоящий документ в качестве ссылки), эмтрицитабин, абакавир, эльвуцитабин, ганцикловир, лобукавир, фамцикловир, пенцикловир и амдоксовир.

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы, кроме того, включают, но не ограничены ими, энтекавир, ламивудин и (1R,2R,3R,5R)-3-(6-амино-9H-9-пуринил)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метиленциклопентан-1-ол.

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы, кроме того, включают, но не ограничены ими, ковалентно связанную фосфорамидатную или фосфонамидатную группу вышеупомянутых ингибиторов обратной транскриптазы или как описано, например, в патенте США № 8,816,074, публикациях заявок на патент США № US 2011/0245484 A1 и US 2008/0286230A1, все из которых полностью включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы, кроме того, включают, но не ограничены ими, нуклеотидные аналоги, которые содержат фосфорамидатную группу, такую как, например, метил ((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-5-гидрокси-2-метиленциклопентил)метокси)(фенокси)фосфорил)-(D или L)-аланинат и метил ((((1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-5-метилен-4-(6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклопентил)метокси)(фенокси)фосфорил)-(D или L)-аланинат. Также включены их индивидуальные диастереомеры, которые включают, например, метил ((R)-(((1R,3R,4R,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-5-гидрокси-2-метиленциклопентил)метокси)(фенокси)фосфорил)-(D или L)-аланинат и метил ((S)-

(((1R,3R,4R,5R)-3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-5-гидрокси-2-метиленциклопентил) метокси)(фенокси)фосфорил)-(D или L)-аланинат.

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы дополнительно включают, но не ограничены ими, соединения, содержащие группу фосфонамидата, такую как, например, тенофовир алафенамид, а также те, которые описаны в публикации заявки на патент США № US 2008/0286230 A1, включенной в настоящий документ полностью в качестве ссылки. Способы получения активных компонентов, содержащих стереоселективный фосфорамидат или фосфонамидат, описаны, например, в патенте США № 8,816,074, а также в публикациях заявок на патент США № 2011/0245484 A1 и US 2008/0286230 A1, все из которых включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

(b)Ингибиторы капсида

Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор капсида» включает соединения, которые способны прямо или косвенно ингибировать экспрессию и/или функцию белка капсида. Например, ингибитор капсида может включать, но не ограничен ими, любое соединение, которое ингибирует сборку капсида, индуцирует образование некапсидных полимеров, способствует избыточной сборке капсида или неправильно направленной сборке капсида, влияет на стабилизацию капсида и/или ингибирует инкапсулирование РНК (pgРНК). Ингибиторы капсида также включают любое соединение, которое ингибирует функцию капсида в последующих событиях в процессе репликации (*например*, синтез вирусной ДНК, перенос релаксированной кольцевой ДНК (rcДНК) в ядро, образование ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (сссДНК), созревание, почкование и/или выделение вируса и подобное). Например, в определенных вариантах осуществления, ингибитор определяемо ингибирует уровень экспрессии или биологическую активность белка капсида, измеренную, *например*, с применением анализа, описанного в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления, ингибитор ингибирует уровень rcДНК и нисходящие продукты жизненного цикла вируса на, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75% или, по меньшей мере, 90%.

Описанные ингибиторы капсида включают, но не ограничены ими, соединения, описанные в публикациях международных патентных заявок WO 2013006394, WO 2014106019 и WO2014089296, все которые включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

Описанные ингибиторы капсида включают, но не ограничены ими, следующие соединения и фармацевтически приемлемые соли и/или их сольваты: Bay-41-4109 (см. публикацию международной патентной заявки № WO 2013144129), AT-61 (см. публикацию международной патентной заявки № WO 1998033501; и King, et al., 1998, Antimicrob. Agents Chemother. 42(12):3179-3186), DVR-01 и DVR-23 (см. публикацию международной патентной заявки № WO 2013006394; и Campagna, et al., 2013, J. Virol. 87(12):6931, все которые включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

Кроме того, описанные ингибиторы капсида включают, но не ограничены ими, те,

которые в общем и конкретно описаны в публикациях заявок на патент США №№ US 2015/0225355, US 2015/0132258, US 2016/0083383, US 2016/0052921 и публикации международной патентной заявки №№ WO 2013096744, WO 2014165128, WO 2014033170, WO 2014033167, WO 2014033176, WO 2014131847, WO 2014161888, WO 2014184350, WO 2014184365, WO 2015059212, WO 2015011281, WO 2015118057, WO 2015109130, WO 2015073774, WO 2015180631, WO 2015138895, WO 2016089990, WO 2017015451, WO 2016183266, WO 2017011552, WO 2017048950, WO2017048954, WO 2017048962, WO 2017064156, которые включены в настоящий документе полностью в качестве ссылки.

(c) Ингибиторы образования сссДНК

Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (сссДНК) генерируется в ядре клетки из вирусной гсДНК и служит шаблоном транскрипции для вирусных иРНК. Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор образования сссДНК» включает соединения, которые способны прямо или косвенно ингибировать образование и/или стабильность сссДНК. Например, ингибитор образования сссДНК может включать, без ограничения, любое соединение, которое ингибирует разборку капсида, проникновение гсДНК в ядро и/или превращение гсДНК в сссДНК. Например, в определенных вариантах осуществления, ингибитор определяемо ингибирует образование и/или стабильность сссДНК, по данным, *например*, анализа, описанного в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления, ингибитор ингибирует образование и/или стабильность сссДНК на, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75% или по меньшей мере, 90%.

Описанные ингибиторы образования сссДНК включают, но не ограничены ими, соединения, описанные в Публикации международной патентной заявки № WO 2013130703 и включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

Кроме того, описанные ингибиторы образования сссДНК включают, но не ограничены ими, те, которые в общем или конкретно описаны в публикации заявки на патент США № US 2015/0038515 A1 и включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

(d) Дестабилизатор РНК

Используемый здесь термин «дестабилизатор РНК» относится к молекуле, ее соли или сольвату, которая снижает общее количество РНК HBV в культуре клеток млекопитающих или у живого человека. В неограничивающем примере, дестабилизатор РНК снижает количество транскриптов РНК, кодирующих один или несколько из следующих белков HBV: поверхностный антиген, коровый белок, полимеразу РНК и е-антиген. В определенных вариантах осуществления дестабилизатор РНК снижает общее количество РНК HBV в культуре клеток млекопитающих или у живого человека на, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75% или по меньшей мере, 90%.

Описанные дестабилизаторы РНК включают соединения, описанные в патенте США № 8,921,381, а также соединения, описанные в публикациях заявок на патент США

№№ US 2015/0087659 и US 2013/0303552, все которые включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

Кроме того, описанные дестабилизаторы РНК включают, но не ограничены ими, те, которые в общем или конкретно описаны в публикациях международных заявок №№ WO 2015113990, WO 2015173164, US 2016/0122344, WO 2016107832, WO 2016023877, WO 2016128335, WO 2016177655, WO 2016071215, WO 2017013046, WO 2017016921, WO 2017016960, WO 2017017042, WO 2017017043, WO 2017102648, WO 2017108630, WO 2017114812, WO 2017140821, WO 2018085619 и включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

(e) Олигомерные нуклеотиды, направленные против HBV генома

Описанные олигомерные нуклеотиды, направленные против HBV генома включают, но не ограничены ими, Arrowhead-ARC-520 (см. патент США № 8,809,293; и Wooddell et al., 2013, Molecular Therapy 21(5):973-985, все которые включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки).

В определенных вариантах осуществления, олигомерные нуклеотиды могут быть сконструированы для таргетирования одного или нескольких генов и/или транскриптов генома HBV. Олигомерный нуклеотид, направленный на геном HBV, также включает, но не ограничивается ими, изолированные двухцепочечные молекулы siРНК, каждая из которых включает смысловую цепь и антисмысловую цепь, гибридизованную со смысловой цепью. В определенных вариантах осуществления, siРНК направлены на один или несколько генов и/или транскриптов генома HBV.

(f) Иммуностимуляторы

Ингибиторы контрольной точки

Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор контрольных точек» включает любое соединение, которое способно ингибировать молекулы иммунных контрольных точек, которые являются регуляторами иммунной системы (*например*, стимулировать или ингибировать активность иммунной системы). Например, некоторые ингибиторы контрольных точек блокируют молекулы ингибиторных контрольных точек, тем самым стимулируя функцию иммунной системы, такую как стимуляция активности Т-клеток против раковых клеток. Неограничивающим примером ингибитора контрольной точки является ингибитор PD-L1.

Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор PD-L1» включает любое соединение, которое способно прямо или косвенно ингибировать экспрессию и/или функцию белка запрограммированной смерти-лиганда 1 (PD-L1). PD-L1, также известный как кластер дифференциации 274 (CD274) или гомолог 1 B7 (B7-H1), представляет собой трансмембранный белок 1 типа, который играет важную роль в подавлении адаптивного ответвления иммунной системы во время беременности, трансплантации аллотрансплантатов тканей, аутоиммунных заболеваний и гепатита. PD-L1 связывается со своим рецептором, ингибиторной молекулой контрольной точки PD-1 (которая находится на активированных Т-клетках, В-клетках и миелоидных клетках), чтобы модулировать

активацию или ингибирование адаптивного ответвления иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 ингибирует экспрессию и/или функцию PD-L1 на, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 75% или по меньшей мере, 90%.

Описанные PD-L1 Ингибиторы включают, но не ограничены ими, соединения, перечисленные в одной из следующих публикаций патентных заявок: US 2018/0057455; US 2018/0057486; WO 2017/106634; WO 2018/026971; WO 2018/045142; WO 2018/118848; WO 2018/119221; WO 2018/119236; WO 2018/119266; WO 2018/119286; WO 2018/121560; WO 2019/076343; WO 2019/087214; и включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

(g) GalNAc-*siРНК конъюгаты, направленные против транскрипта HBV гена*

«GalNAc» является сокращением N-ацетилгалактозамина, а «siРНК» является сокращением малых интерферирующих РНК. SiРНК, нацеленная на транскрипт гена HBV, ковалентно связана с GalNAc в конъюгате GalNAc-siРНК, который можно использовать в практике настоящего изобретения. Не желая связывать себя теорией, считается, что GalNAc связывается с рецепторами асиалогликопротеинов на гепатоцитах, тем самым облегчая направление siРНК на гепатоциты, инфицированные HBV. SiРНК проникают в инфицированные гепатоциты и стимулируют разрушение транскриптов гена HBV посредством феномена интерференции РНК.

Примеры конъюгатов GalNAc-siРНК, применимых на практике этого аспекта настоящего изобретения, изложены в опубликованной международной заявке PCT/CA2017/050447 (публикации заявки PCT № WO/2017/177326, опубликованной 19 октября 2017 г.) которые включены в настоящий документ полностью в качестве ссылки.

Синергетическое действие может быть рассчитано, например, с применением подходящих способов, таких как, например, уравнение Sigmoid-E_{max} (Holford & Scheiner, 1981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453), уравнение аддитивности Лоу (Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) и уравнение медианного эффекта (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55). Каждое уравнение, упомянутое в другом месте в настоящем документе, может быть применено к экспериментальным данным для создания соответствующего графика, помогающего оценить эффекты комбинации лекарственных препаратов. Соответствующие графики, связанные с уравнениями, упомянутыми в другом месте настоящего документа, представляют собой кривую «концентрация-эффект», кривую изоболограммы и кривую индекса комбинации, соответственно.

Синтез

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений настоящего изобретения. Соединения настоящего изобретения могут быть получены в соответствии с процедурами, изложенными в настоящем документе, из коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных в литературе, или легко получаемых промежуточных соединений, с использованием стандартных методов и

процедур синтеза, известных специалистам в данной области техники. Стандартные методы и процедуры синтеза для получения органических молекул и преобразований функциональных групп и манипуляций можно легко получить из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в данной области техники.

Понятно, что там, где указаны типовые или предпочтительные условия процесса (*т.е.* температуры реакции, время, мольные отношения реагентов, растворители, давления и так далее), также могут быть использованы другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью обычных процедур оптимизации. Специалисты в области органического синтеза поймут, что природа и порядок представленных стадий синтеза могут быть изменены с целью оптимизации образования соединений, описанных в настоящем документе.

Процессы, описанные в настоящем документе, можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*, ^{1}H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая область), масс-спектрометрия или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ), гель-проникающая хроматография (ГПХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Получение соединений может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты и выбор подходящих защитных групп может быть легко определен специалистом в данной области техники. Химию защитных групп можно найти в Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991), полное описание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки для всех целей.

Реакции или процессы, описанные в настоящем документе, можно проводить в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители обычно по существу не реагируют с реагентами, промежуточными соединениями и/или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, *т.е.* температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции могут быть выбраны подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Соединение формулы (I) может быть получено из коммерчески доступных или ранее задокументированных исходных материалов, например, согласно методам синтеза, указанным на схеме 1. (Не)замещенные изохинолин-1(2H)-оны (**II**) можно либо приобрести коммерчески, либо синтезировать в соответствии с процедурами,

изложенными в, например, Tetrahedron, 2002, 58:5761-5766. Бромирование **II** с применением, в качестве не ограничивающих примеров, пербромида гидробромида пиридиния, как описано в J. Med. Chem., 2014, 57:1299-1322, или N-бромсукцинимида, как описано в Angew. Chem. Int. Ed.,2011, 50:8416-8419, дает **III**. Хлорирование **III** с, в качестве не ограничивающего примера, оксихлорида фосфора, как описано в Bioorg. Med. Chem. Lett., 2017, 27:217-222, с последующим хлоридным замещением, например, спирта в присутствии основания (Y=O), в качестве не ограничивающего примера, как представлено в WO200472033, дает **IV**. Галогеновый обмен металла на гетероарилбромид соединения **IV** с последующим гашением образующегося гетероарильного аниона подходящим электрофилом, таким как, но не ограниченным ими, ДМФ, диоксид углерода, диалкилдикарбонат, ангидрид, альдегид, кетон и/или амид Вайнреба или манипуляции с бромом с использованием методик сочетания, катализируемого переходными металлами, дает **V**. Восстановительное алкилирование с использованием **V** впоследствии дает **VI**. Если **V** является альдегидом или кетоном, восстановительное алкилирование может быть достигнуто путем взаимодействия этого соединения с первичным амином с образованием имина, который затем реагирует с восстанавливающим агентом, таким как, но не ограниченным им, боргидрид натрия или углеродный нуклеофил, такой как, но не ограниченный ими, реагент Гриньяра или алкил/ариллитий. Альтернативно, если **V** является альдегидом или кетоном, восстановительное алкилирование может быть проведено взаимодействием этого соединения с первичным сульфинамидом с образованием сульфинимида, который затем взаимодействует с восстанавливающим агентом, таким как, но не ограничиваясь ими, борогидрид натрия или углеродный нуклеофил, такой как, но не ограничиваясь ими, реагент Гриньяра или алкил/ариллитий. В определенных вариантах осуществления, первичный сульфинамид может быть рацемическим, скалемическим или энантиочистым, и может использоваться для влияния на стереохимический результат восстановления сульфинимина. Полученный вторичный сульфинамид может быть дополнительно функционализирован с помощью электрофила, такого как, но не ограничиваясь ими, алкилгалогенид, в присутствии основания, такого как, но не ограничиваясь этим, гидрид натрия, и сульфонамидная группа может быть удалена с получением **VI**. При определенных условиях, удаление сульфинамидо может сопровождаться R'-деалкилированием с прямым получением **VIII**. Альтернативно, если **V** является альдегидом или кетоном, соединение может быть восстановлено до соответствующего первичного или вторичного спирта с использованием восстанавливающего агента, такого как, но не ограничиваясь им, боргидрид натрия. Первичный или вторичный спирт может быть функционализирован, например, *пара*-толуолсульфонилхлоридом, с получением соответствующего тозилата, или превращен в алкилгалогенид, с использованием, например, тионилхлорида и затем подвергнут взаимодействию с первичным амином с получением **VI**. Функционализация **VI** различными электрофилами, например изоцианатом, дает **VII**. Альтернативно, опосредованное кислотой O-деалкилирование **VI** (Y=O), с применением, например,

хлористоводородной или бромистоводородной кислоты, дает **VIII**, который может быть функционализирован различными электрофилами, например изоцианатами, с получением **IX**. Альтернативно кетон **XX** можно синтезировать из бромизохинолинона III через катализируемое палладием сочетание с винилстаннаном с последующим гидролизом полученного енолового эфира. Восстановительное алкилирование с использованием первичного амина может затем дать **VIII**, который может быть функционализирован с получением **IX** (схема 2). Протоколы, включенные в любую часть настоящего документа, иллюстрируют синтез типовых соединений настоящего изобретения. Аналогичные соединения могут быть синтезированы способом, подобным представленным, с использованием соответственно замещенных промежуточных соединений и реагентов.

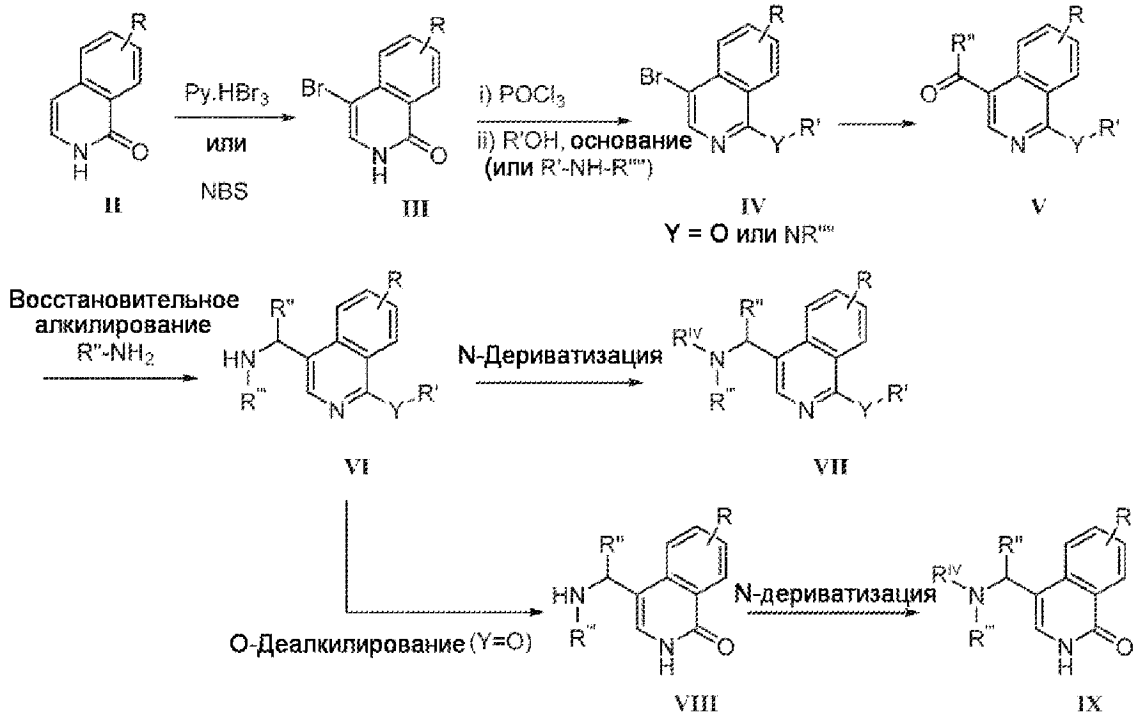


Схема 1.

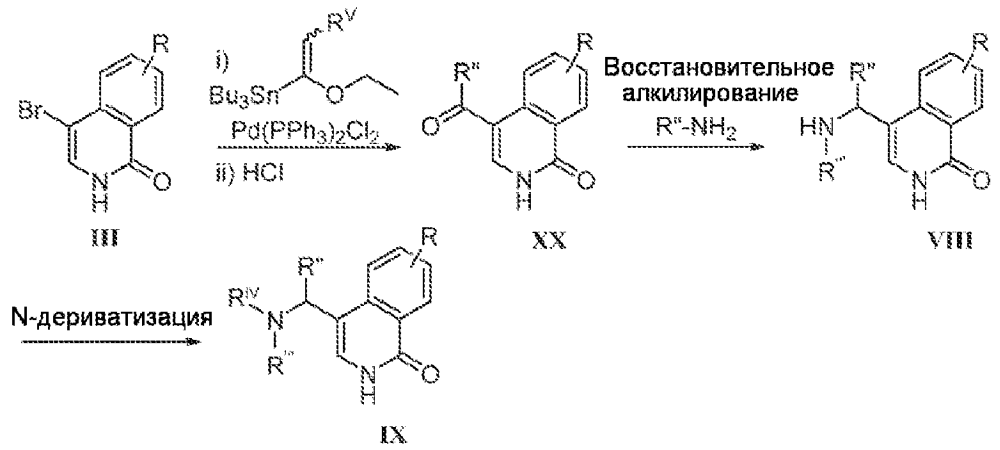


Схема 2.

Способы

В изобретении предложен способ лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита у субъекта. В некоторых вариантах осуществления инфекция включает

инфекцию вируса гепатита B (HBV). В других вариантах осуществления, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по изобретению. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение по изобретению является единственным противовирусным агентом, вводимым субъекту. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение вводят субъекту в фармацевтически приемлемой композиции. В еще других вариантах осуществления, субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, один дополнительный агент, полезный для лечения инфекции гепатита. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный агент включает, по меньшей мере, один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы; ингибитора капсида; ингибитора образования сссДНК; дестабилизатора РНК; олигомерного нуклеотида, направленного против генома HBV; иммуностимулятора, такого как ингибитор контрольной точки (*например*, ингибитор PD-L1); и конъюгата GalNAc-siРНК, направленного против транскрипта гена HBV. В еще других вариантах осуществления субъекту вводят одновременно, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент вводят совместно.

Изобретение также относится к способу ингибирования экспрессии и/или функции белка вирусного капсида прямо или косвенно у субъекта. В определенных вариантах осуществления, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по настоящему изобретению. В других вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение вводят субъекту в фармацевтически приемлемой композиции. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение по изобретению является единственным противовирусным агентом, вводимым субъекту. В еще других вариантах осуществления, субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, один дополнительный агент, полезный для лечения инфекции HBV. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный агент включает по меньшей мере один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы; ингибитора капсида; ингибитора образования сссДНК; дестабилизатора РНК; олигомерного нуклеотида, направленного против генома HBV; иммуностимулятора, такого как ингибитор контрольной точки (*например*, ингибитор PD-L1); и конъюгата GalNAc-siРНК, направленного против транскрипта гена HBV. В еще других вариантах осуществления субъекту вводят одновременно, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент. В еще других вариантах осуществления, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент вводятся совместно.

В определенных вариантах осуществления, субъектом является млекопитающее. В других вариантах осуществления млекопитающее является человеком.

Фармацевтические композиции и составы

Изобретение представляет фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно соединение по изобретению или его соль или сольват, которые полезны для практического применения способов изобретения. Такая фармацевтическая композиция может содержать, по меньшей мере, одно соединение по настоящему изобретению или его соль или сольват в форме, подходящей для введения субъекту, или фармацевтическая композиция может содержать, по меньшей мере, одно соединение по настоящему изобретению или его соль или его сольват и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, один или несколько дополнительных ингредиентов или любые их комбинации. По меньшей мере, одно соединение по изобретению может присутствовать в фармацевтической композиции в форме физиологически приемлемой соли, например, в комбинации с физиологически приемлемым катионом или анионом, как хорошо известно в данной области техники.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтические композиции, полезные для практического применения способа по изобретению, могут быть введены для доставки дозы от 1 нг/кг/день до 100 мг/кг/день. В других вариантах осуществления, фармацевтические композиции, полезные для практического применения изобретения, могут быть введены для доставки дозы от 1 нг/кг/день до 1000 мг/кг/день.

Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого носителя и любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции по изобретению будут варьироваться в зависимости от идентичности, размера и состояния субъекта, которого лечат, и, кроме того, в зависимости от способа введения композиции. Например, композиция может содержать от 0,1% до 100% (масс./масс.) активного ингредиента.

Фармацевтические композиции, которые применимы в способах по изобретению, могут быть подходящим образом разработаны для назального, ингаляционного, перорального, ректального, вагинального, плеврального, брюшинного, парентерального, местного, трансдермального, легочного, интраназального, буккального, офтальмологического, эпидурального, интратекального, внутривенного или другого способа введения. Композиция, используемая в способах по настоящему изобретению, может быть введена непосредственно в головной мозг, ствол головного мозга или любую другую часть центральной нервной системы млекопитающего или птицы. Другие рассматриваемые составы включают проектированные наночастицы, микросферы, липосомальные препараты, частицы с покрытием, полимерные конъюгаты, повторно запечатанные эритроциты, содержащие активный ингредиент, и составы на иммунологической основе.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по изобретению являются частью фармацевтической матрицы, которая позволяет манипулировать нерастворимыми материалами и улучшать их биодоступность, разрабатывать продукты с контролируемым или замедленным высвобождением и создавать гомогенные композиции. В качестве примера, фармацевтическая матрица может быть приготовлена с использованием

экструзии из горячего расплава, твердых растворов, твердых дисперсий, технологий уменьшения размера, молекулярных комплексов (*например*, циклодекстринов и др.), микрочастиц, и процессов нанесения покрытия на и частицы и составы. В таких процессах можно использовать аморфные или кристаллические фазы.

Пути введения будут очевидны для специалиста в данной области техники и будут зависеть от любого числа факторов, включая тип и тяжесть заболевания, которое лечат, тип и возраст ветеринарного пациента или пациента-человека, которого лечат, и подобных.

Составы фармацевтических композиций, описанные в настоящем документе, могут быть приготовлены любым способом, известным или разработанным в дальнейшем в области фармакологии и фармацевтики. Как правило, такие способы получения включают стадию объединения активного ингредиента с носителем или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами, а затем, если необходимо или желательно, формование или упаковку продукта в желаемую однократную или многодозовую единицу.

В настоящем описании, «стандартная доза» представляет собой дискретное количество фармацевтической композиции, содержащей заранее определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозировке активного ингредиента, которую следует вводить субъекту, или удобной части такой дозировки, такой как, например, половина или одна треть такой дозировки. Стандартная дозированная форма может быть для однократной суточной дозы или одной из нескольких суточных доз (*например*, примерно от 1 до 4 или более раз в день). При использовании нескольких дневных доз, стандартная дозированная форма может быть одинаковой или отличаться для каждой дозы.

Хотя описания фармацевтических композиций, представленные в настоящем документе, в основном относятся к фармацевтическим композициям, подходящим для этичного введения людям, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, для того, чтобы сделать композиции подходящими для введения различным животным, хорошо известна, и специалист в области ветеринарной фармакологии может разработать и выполнить такую модификацию с помощью обычного эксперимента, если таковой имеется. Субъекты, которым предполагается введение фармацевтических композиций по изобретению, включают, но не ограничены ими, людей и других приматов, млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, кошки и собаки.

В определенных вариантах осуществления, композиции по изобретению составлены с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. В определенных вариантах осуществления, фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат терапевтически

эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители, которые применимы, включают, но не ограничены ими, глицерин, воду, физиологический раствор, этанол, рекомбинантный человеческий альбумин (*например*, RECOMBUMIN®), солюбилизированные желатины (*например*, GELOFUSINE®) и другие фармацевтически приемлемые солевые растворы, такие как фосфаты и соли органических кислот. Примеры этих и других фармацевтически приемлемых носителей описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (1991, Mack Publication Co., New Jersey).

Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные), рекомбинантный человеческий альбумин, солюбилизированные желатины, их подходящие смеси и растительные масла. Должная текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и подобных. Во многих случаях, в композицию включены изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута включением в композицию агента, замедляющего абсорбцию, например, моностеарата алюминия или желатина.

Составы могут применяться в смесях с обычными эксципиентами, *т.е.* фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими веществами-носителями, подходящими для перорального, парентерального, назального, ингаляционного, внутривенного, подкожного, трансдермального энтерального или любого другого подходящего способа введения, известного в данной области техники. Фармацевтические препараты могут быть стерилизованы и, при желании, смешаны с вспомогательными агентами, *например*, смазывающими веществами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими агентами, эмульгаторами, солями для воздействия на буферы осмотического давления, красителями, ароматизаторами и/или ароматизирующими веществами и подобными. При желании их также можно комбинировать с другими активными агентами, *например*, с другими анальгетиками, анксиолитиками или снотворными. В настоящем описании «дополнительные ингредиенты» включают, но не ограничены ими, один или несколько ингредиентов, которые могут использоваться в качестве фармацевтического носителя.

Композиция по изобретению может содержать консервант в количестве от примерно 0,005% до 2,0% от общей массы композиции. Консервант используется для предотвращения порчи в случае воздействия загрязняющих веществ в окружающей среде. Примеры консервантов, используемых в соответствии с изобретением, включают, но не

ограничиваются ими, те, которые выбирают из группы, состоящей из бензилового спирта, сорбиновой кислоты, парабенов, имидмочевины и любых их комбинаций. Одним из таких консервантов является комбинация примерно от 0,5% до 2,0% бензилового спирта и 0,05-0,5% сорбиновой кислоты.

Композиция может включать антиоксидант и хелатирующий агент, который ингибирует разложение соединения. Антиоксидантами для некоторых соединений являются BHT, BHA, альфа-токоферол и аскорбиновая кислота в примерном диапазоне примерно от 0,01% до 0,3% или BHT в диапазоне от 0,03% до 0,1% массовых от общей массы композиции. Хелатирующий агент может присутствовать в количестве от 0,01% до 0,5% массовых от общей массы композиции. Типовые хелатирующие агенты включают соли эдетата (*например*, эдетат динатрия) и лимонную кислоту в массовом диапазоне примерно от 0,01% до 0,20% или в диапазоне от 0,02% до 0,10% массовых от общей массы композиции. Хелатирующий агент полезен для хелатирования ионов металлов в композиции, что может отрицательно сказаться на сроке хранения композиции. Хотя BHT и эдетат динатрия являются типовыми антиоксидантами и хелатирующими агентами, соответственно, для некоторых соединений, могут применяться другие подходящие и эквивалентные антиоксиданты и хелатирующие агенты, как известно специалистам в данной области техники.

Жидкие суспензии могут быть приготовлены с использованием обычных методов получения суспензии активного ингредиента в водном или масляном носителе. Водные носители включают, например, воду и изотонический солевой раствор. Масляные носители включают, например, миндальное масло, масляные эфиры, этиловый спирт, растительные масла, такие как арахисовое, оливковое, кунжутное или кокосовое масло, фракционированные растительные масла и минеральные масла, такие как жидкий парафин. Жидкие суспензии могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь ими, суспендирующие агенты, диспергирующие или смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, деэмульгаторы, консерванты, буферы, соли, ароматизаторы, красители и подсластители. Масляные суспензии могут дополнительно содержать загуститель. Известные суспендирующие агенты включают, но не ограничены ими, сироп сорбита, гидрогенизированные пищевые жиры, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь, аравийскую камедь и производные целлюлозы, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза. Известные диспергирующие или смачивающие агенты включают, но не ограничены ими, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как лецитин, продукты конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, с длинноцепочечным алифатическим спиртом, с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита, или с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (*например*, полиоксиэтиленстеарат, гептадекаэтиленоксицетанол, моноолеат полиоксиэтиленсорбита и моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, соответственно). Известные эмульгирующие

агенты включают, но не ограничены ими, лецитин, аравийскую камедь и ионные или неионные поверхностно-активные вещества. Известные консерванты включают, но не ограничены ими, метил-, этил- или *н*-пропил-пара-гидроксибензоаты, аскорбиновую кислоту и сорбиновую кислоту. Известные подсластители включают, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит, сахарозу и сахарин.

Жидкие растворы активного ингредиента в водных или масляных растворителях можно приготовить по существу таким же образом, как и жидкие суспензии, с основным отличием в том, что активный ингредиент растворен, а не суспендирован в растворителе. В настоящем описании «маслянистой» жидкостью является жидкость, которая содержит молекулу углеродсодержащей жидкости и проявляет менее полярный характер, чем вода. Жидкие растворы фармацевтической композиции по изобретению могут содержать каждый из компонентов, описанных в отношении жидких суспензий, при этом следует понимать, что суспендирующие агенты не обязательно будут способствовать растворению активного ингредиента в растворителе. Водные растворители включают, например, воду и изотонический солевой раствор. Масляные растворители включают, например, миндальное масло, масляные эфиры, этиловый спирт, растительные масла, такие как арахисовое, оливковое, кунжутное или кокосовое масло, фракционированные растительные масла и минеральные масла, такие как жидкий парафин.

Порошковые и гранулированные составы фармацевтического препарата по изобретению могут быть приготовлены с использованием известных способов. Такие составы можно вводить непосредственно субъекту, используя, например, для формования таблеток, для заполнения капсул или для приготовления водной или масляной суспензии или раствора путем добавления к ним водного или масляного носителя. Каждый из этих составов может дополнительно содержать один или несколько из диспергирующего или смачивающего агента, суспендирующего агента, ионных и неионных поверхностно-активных веществ и консерванта. Дополнительные наполнители, такие как наполнители и подсластители, ароматизаторы или красители, также могут быть включены в эти составы.

Фармацевтическая композиция по изобретению также может быть приготовлена, упакована или продана в форме эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. Масляная фаза может быть растительным маслом, таким как оливковое или арахисовое масло, минеральным маслом, таким как жидкий парафин, или их комбинацией. Такие композиции могут дополнительно содержать один или несколько эмульгирующих агентов, таких как природные камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как соевый лецитин или лецитинфосфатид, сложные эфиры или неполные эфиры, полученные из комбинаций жирных кислот и ангидридов гексита, такие как сорбитан моноолеат, и продукты конденсации таких неполных сложных эфиров с оксидом этилена, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эти эмульсии могут также содержать другие ингредиенты, включая, например, подсластители или ароматизаторы.

Способы пропитки или покрытия материала химической композицией известны в

данной области техники и включают, но не ограничены ими, способы нанесения или связывания химической композиции на поверхность, способы включения химической композиции в структуру материала во время синтеза материала (*т.е.*, например, физиологически разлагаемого материала) и способы абсорбции водного или масляного раствора или суспензии абсорбирующим материалом с последующей сушкой или без нее. Способы смешивания компонентов включают физическое измельчение, использование гранул в твердых и суспензионных составах и смешивание в трансдермальном пластыре, как известно специалистам в данной области техники.

Введение/дозирование

Схема введения может повлиять на то, что составляет эффективное количество. Терапевтические составы могут быть введены пациенту либо до, либо после начала заболевания или расстройства. Кроме того, несколько разделенных доз, а также ступенчатых дозировок могут быть введены ежедневно или последовательно, или доза может вводиться непрерывно или может быть болюсной инъекцией. Кроме того, дозировки терапевтических составов могут быть пропорционально увеличены или уменьшены в зависимости от необходимости терапевтической или профилактической ситуации.

Введение композиций по настоящему изобретению пациенту, такому как млекопитающее, такое как человек, может проводиться с использованием известных методик, в дозах и в течение периодов времени, эффективных для лечения заболевания или расстройства, рассматриваемых в настоящем документе. Эффективное количество терапевтического соединения, необходимое для достижения терапевтического эффекта, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как активность конкретного применяемого соединения; время приема; скорость выведения соединения; продолжительность лечения; другие лекарственные средства, соединения или материалы, используемые в сочетании с соединением; состояние заболевания или расстройства, возраст, пол, масса тела, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий медицинский анамнез пациента, подвергаемого лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Схемы дозирования могут быть скорректированы для получения оптимального терапевтического ответа. Например, несколько разделенных доз могут быть введены ежедневно, или доза может быть пропорционально уменьшена, как показано остротой терапевтической ситуации. Неограничивающий пример диапазона эффективных доз терапевтического соединения по изобретению составляет примерно от 0,01 мг/кг до 100 мг/кг массы тела/в день. Специалист в данной области техники сможет изучить соответствующие факторы и сделать определение относительно эффективного количества терапевтического соединения без излишнего экспериментирования.

Соединение может быть введено животному, например, несколько раз в день, или его можно вводить реже, например, один раз в день, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в месяц или даже реже, например, один раз в несколько месяцев или даже раз в год или реже. Понятно, что количество соединения, дозируемое в день, можно

вводить, в качестве неограничивающих примеров, каждый день, через день, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня или каждые 5 дней. Например, при введении через, день доза 5 мг в день может быть начата в понедельник, при этом первую последующую дозу 5 мг в день вводят в среду, вторую последующую дозу 5 мг в день вводят в пятницу и так далее. Частота введения дозы очевидна для специалиста в данной области техники и зависит от ряда факторов, таких как, но не ограниченных ими, тип и тяжесть заболевания, которое лечат, а также тип и возраст животного.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, состава и способа введения, не токсичного для пациента.

Врач, *например*, терапевт или ветеринар, обладающий обычными навыками в данной области, может легко определить и прописать эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, терапевт или ветеринар может начинать с дозы соединения по изобретению, используемого в фармацевтической композиции, с уровней ниже, чем требуемые для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока желаемый эффект не будет достигнут.

В конкретных вариантах осуществления, особенно предпочтительно приготовить соединение в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и единообразия дозировки. Стандартная дозированная форма в настоящем описании относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для пациентов, подлежащих лечению; где каждая единица содержит предварительно определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Стандартные дозированные формы по изобретению продиктованы и напрямую зависят от (a) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих области компаундирования/составления такого терапевтического соединения. для лечения заболевания или расстройства у пациента.

В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению вводят пациенту в дозах от одного до пяти раз в день или более. В других вариантах осуществления, композиции по изобретению вводят пациенту в диапазоне доз, который включает, но не ограничен ими, один раз в день, каждые два дня, каждые три дня, один раз в неделю и один раз каждые две недели. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что частота введения различных комбинированных композиций по изобретению будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от многих факторов, включая, но не ограничиваясь ими, возраст, заболевание или расстройство, подлежащее лечению, пол, общее состояние здоровья и другие факторы. Таким образом, изобретение не следует истолковывать как ограниченное какой-либо конкретной схемой

дозирования, и точная дозировка и состав, вводимые любому пациенту, будут определяться лечащим врачом с учетом всех других факторов в зависимости от пациента.

Соединения по изобретения для введения могут быть в диапазоне от примерно 1 мкг до примерно 7500 мг, примерно 20 мкг до примерно 7000 мг, примерно 40 мкг до примерно 6500 мг, примерно 80 мкг до примерно 6000 мг, примерно 100 мкг до примерно 5500 мг, примерно 200 мкг до примерно 5000 мг, примерно 400 мкг до примерно 4000 мг, примерно 800 мкг до примерно 3000 мг, примерно 1 мг до примерно 2500 мг, примерно 2 мг до примерно 2000 мг, примерно 5 мг до примерно 1000 мг, примерно 10 мг до примерно 750 мг, примерно 20 мг до примерно 600 мг, примерно 30 мг до примерно 500 мг, примерно 40 мг до примерно 400 мг, примерно 50 мг до примерно 300 мг, примерно 60 мг до примерно 250 мг, примерно 70 мг до примерно 200 мг, примерно 80 мг до примерно 150 мг и любого и всех полных и частичных шагов в пределах этих диапазонов.

В некоторых вариантах осуществления, доза соединения по изобретению составляет от примерно 0,5 мкг и примерно 5000 мг. В некоторых вариантах осуществления, доза соединения по изобретению, применяемая в композициях, описанных в настоящем документе, составляет менее чем примерно 5000 мг или менее чем примерно 4000 мг или менее чем примерно 3000 мг или менее чем примерно 2000 мг или менее чем примерно 1000 мг или менее чем примерно 800 мг или менее чем примерно 600 мг или менее чем примерно 500 мг или менее чем примерно 200 мг или менее чем примерно 50 мг. Аналогично, в некоторых вариантах осуществления, доза второго соединения, описанного в настоящем документе, составляет менее чем примерно 1000 мг или менее чем примерно 800 мг или менее чем примерно 600 мг или менее чем примерно 500 мг или менее чем примерно 400 мг или менее чем примерно 300 мг или менее чем примерно 200 мг или менее чем примерно 100 мг или менее чем примерно 50 мг или менее чем примерно 40 мг или менее чем примерно 30 мг или менее чем примерно 25 мг или менее чем примерно 20 мг или менее чем примерно 15 мг или менее чем примерно 10 мг или менее чем примерно 5 мг или менее чем примерно 2 мг или менее чем примерно 1 мг или менее чем примерно 0,5 мг и любого и всех полных и частичных шагов в пределах этих диапазонов.

В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к упакованной фармацевтической композиции, включающей контейнер, содержащий терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, отдельно или в комбинации со вторым фармацевтическим агентом; и инструкции по применению соединения для лечения, профилактики или уменьшения одного или нескольких симптомов заболевания или расстройства у пациента.

Термин «контейнер» включает любую емкость для хранения фармацевтической композиции или для управления стабильностью или поглощением воды. Например, в определенных вариантах осуществления, контейнер представляет собой упаковку, которая содержит фармацевтическую композицию, такую как жидкость (раствор и суспензия), полутвердое, лиофилизированное твердое вещество, раствор и порошок или

лиофилизированный состав, находящийся в двойных камерах. В других вариантах осуществления, контейнер не является упаковкой, содержащей фармацевтическую композицию, *т.е.* контейнер является емкостью, такой как коробка или флакон, которая содержит упакованную фармацевтическую композицию или не упакованную фармацевтическую композицию, а также инструкции по применению фармацевтического состава. Более того, способы упаковки хорошо известны в данной области техники. Следует понимать, что инструкции по применению фармацевтической композиции могут содержаться на упаковке, содержащей фармацевтическую композицию, и как таковые инструкции формируют повышенную функциональную связь с упакованным продуктом. Однако следует понимать, что инструкции могут содержать информацию, относящуюся к способности соединения выполнять намеченную функцию, *например*, лечению, профилактике или уменьшению заболевания или расстройства у пациента.

Введение

Способы введения любой из композиций по изобретению включают ингаляционный, пероральный, назальный, ректальный, парентеральный, сублингвальный, трансдермальный, трансмукозальный (*например*, сублингвальный, лингвальный, (транс)буккальный, (транс)уретральный, вагинальный (*например*, транс- и перивагинальный), (интраназальный и (транс)ректальный), внутрипузырный, внутрилегочный, интрадуоденальный, внутрижелудочный, интратекальный, эпидуральный, внутриплевральный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, внутрикожный, внутриартериальный, внутривенный, внутрибронхиальный, ингаляционный и местный пути введения.

Подходящие композиции и дозированные формы включают, например, таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, гелевые капсулы, пастилки, эмульсии, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, шарики, трансдермальные пластыри, гели, порошки, гранулы, магмы, пастилки, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухой порошок или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для внутрипузырного введения и подобные. Следует понимать, что составы и композиции, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, не ограничиваются конкретными составами и композициями, которые описаны в настоящем документе.

Пероральное введение

Для перорального применения особенно подходят таблетки, драже, жидкости, капли, капсулы, каплеты и желатиновые капсулы. Другие составы, подходящие для перорального введения, включают, но не ограничены ими, порошковый или гранулированный состав, водную или масляную суспензию, водный или масляный раствор, пасту, гель, зубную пасту, жидкость для полоскания рта, покрытие, полоскание для рта или эмульсию. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы,

состоящей из инертных, нетоксичных, общепризнанных безопасными (GRAS) фармацевтических эксципиентов, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал; связующие агенты, такие как крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния.

Таблетки могут быть без покрытия или они могут быть покрыты с использованием известных способов для достижения замедленного распада в желудочно-кишечном тракте субъекта, тем самым обеспечивая замедленное высвобождение и абсорбцию активного ингредиента. Например, для покрытия таблеток может применяться такой материал, как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина. Кроме того, в качестве примера, на таблетки может быть нанесено покрытие с использованием способов, описанных в патентах США №№ 4,256,108; 4,160,452; и 4,265,874 для образования таблеток с осмотически контролируемым высвобождением. Таблетки могут дополнительно содержать подсластитель, ароматизатор, краситель, консервант или некоторую их комбинацию для получения фармацевтически элегантного и приятного на вкус препарата. Твердые капсулы, содержащие активный ингредиент, могут быть изготовлены с использованием физиологически разлагаемой композиции, такой как желатин. Капсулы содержат активный ингредиент и могут дополнительно содержать дополнительные ингредиенты, включая, например, инертный твердый разбавитель, такой как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин.

Твердые капсулы, содержащие активный ингредиент, могут быть изготовлены с использованием физиологически разлагаемой композиции, такой как желатин. Такие твердые капсулы содержат активный ингредиент и могут дополнительно содержать дополнительные ингредиенты, включая, например, инертный твердый разбавитель, такой как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент, могут быть изготовлены с использованием физиологически разлагаемой композиции, такой как желатин из коллагена животного происхождения, или из гипромеллозы, модифицированной формы целлюлозы, и изготовлены с использованием необязательных смесей желатина, воды и пластификаторов, таких как сорбит или глицерин. Такие мягкие капсулы содержат активный ингредиент, который может быть смешан с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Для перорального введения, соединения по изобретению могут быть в форме таблеток или капсул, приготовленных обычными способами с фармацевтически приемлемыми наполнителями, такими как связывающие агенты; наполнители; смазывающие агенты; разрыхлители; или смачивающие агенты. При желании на таблетки может быть нанесено покрытие с использованием подходящих способов и материалов для покрытия, таких как системы пленочного покрытия OPADRY® от Colorcon, West Point, Pa. (*например*, OPADRY® OY Type, OYC Type, Organic Enteric OY-P Type, Aqueous

Enteric OY-A Type, OY-PM Type и OPADRY® White, 32K18400). Понятно, что может применяться подобный тип пленочного покрытия или полимерных продуктов от других компаний.

Таблетка, содержащая активный ингредиент, может быть, например, изготовлена прессованием или формованием активного ингредиента, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены прессованием в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулированный препарат, необязательно смешанный с одним или несколькими связующим агентом, смазывающим агентом, наполнителем, поверхностно-активным веществом и диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием в подходящем устройстве смеси активного ингредиента, фармацевтически приемлемого носителя и, по меньшей мере, жидкости, достаточной для увлажнения смеси. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые при производстве таблеток, включают, но не ограничены ими, инертные разбавители, гранулирующие и разрыхляющие агенты, связующие агенты и смазывающие агенты. Известные диспергирующие агенты включают, но не ограничены ими, картофельный крахмал и натрия крахмалгликолят. Известные поверхностно-активные агенты включают, но не ограничены ими, лаурилсульфат натрия. Известные разбавители включают, но не ограничены ими, карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат кальция, гидрофосфат кальция и фосфат натрия. Известные гранулирующие и разрыхляющие агенты включают, но не ограничены ими, кукурузный крахмал и альгиновую кислоту. Известные связывающие агенты включают, но не ограничены ими, желатин, аравийскую камедь, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон и гидроксипропилметилцеллюлозу. Известные смазывающие агенты включают, но не ограничены ими, стеарат магния, стеариновую кислоту, диоксид кремния и тальк.

В фармацевтике хорошо известны способы гранулирования для модификации исходных порошков или других материалов в виде частиц активного ингредиента. Порошки обычно смешивают со связующим агентом в более крупные постоянные свободнотекучие агломераты или гранулы, называемые «грануляцией». Например, процессы «влажной» грануляции с использованием растворителя обычно характеризуются тем, что порошки комбинируются со связующим материалом и увлажняются водой или органическим растворителем в условиях, приводящих к образованию влажной гранулированной массы, из которой затем необходимо выпарить растворитель.

Грануляция расплава обычно заключается в использовании материалов, которые являются твердыми или полутвердыми при комнатной температуре (т.е. имеют относительно низкий диапазон температур размягчения или плавления), чтобы способствовать гранулированию порошкообразных или других материалов, по существу, в отсутствие добавленной воды или других жидких растворителей. Низкоплавкие твердые

вещества при нагревании до температуры в диапазоне температур плавления переходят в жидкое состояние, чтобы действовать как связующий агент или гранулирующая среда. Разжиженное твердое вещество растекается по поверхности порошкообразных материалов, с которыми оно контактирует, и при охлаждении образует твердую гранулированную массу, в которой исходные материалы связаны вместе. Полученный гранулят из расплава затем можно подавать в таблеточный пресс или инкапсулировать для приготовления пероральной дозированной формы. Гранулирование расплава улучшает скорость растворения и биодоступность активного вещества (т.е. лекарственного средства) за счет образования твердой дисперсии или твердого раствора.

В патенте США № 5,169,645 описаны прямо прессуемые восковые гранулы, имеющие улучшенные свойства текучести. Гранулы получают при смешивании парафинов в расплаве с определенными добавками, улучшающими текучесть, с последующим охлаждением и гранулированием смеси. В определенных вариантах осуществления только сам парафин плавится в расплавленной комбинации парафинов и добавков, а в других случаях плавятся и парафины, и добавки.

Настоящее изобретение также включает многослойную таблетку, содержащую слой, обеспечивающий замедленное высвобождение одного или нескольких соединений, используемых в способах по изобретению, и дополнительный слой, обеспечивающий немедленное высвобождение одного или нескольких соединений, используемых в способах по изобретению. Используя смесь парафин/pH-чувствительный полимер, можно получить нерастворимую в желудке композицию, в которую заключен активный ингредиент, обеспечивая его замедленное высвобождение.

Жидкий препарат для перорального введения может быть в форме растворов, сиропов или суспензий. Жидкие препараты могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты *(например*, сироп сорбита, метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующий агент (*например*, лецитин или аравийская камедь); не водные носители (*например*, миндальное масло, масляные эфиры или этиловый спирт); и консерванты (*например*, метил- или пропил-пара-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота). Жидкие составы фармацевтической композиции по изобретению, которые подходят для перорального введения, могут быть приготовлены, упакованы и проданы либо в жидкой форме, либо в форме сухого продукта, предназначенного для восстановления водой или другим подходящим носителем перед применением.

Парентеральное введение

В настоящем описании «парентеральное введение» фармацевтической композиции включает любой путь введения, характеризующийся физическим повреждением ткани субъекта и введением фармацевтической композиции через повреждение ткани. Таким образом, парентеральное введение включает, но не ограничивается ими, введение фармацевтической композиции путем инъекции композиции, путем нанесения композиции через хирургический разрез, путем нанесения композиции через

проникающую в ткань не хирургическую рану и подобные. В частности, предполагается, что парентеральное введение включает, но не ограничивается ими, подкожные, внутривенные, внутрибрюшинные, внутримышечные, интрастернальные инъекции и методы диализирующей инфузии почек.

Составы фармацевтической композиции, подходящие для парентерального введения, включают активный ингредиент в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, таким как стерильная вода или стерильный изотонический солевой раствор. Такие составы могут быть приготовлены, упакованы или проданы в форме, подходящей для болюсного введения или для непрерывного введения. Составы для инъекций могут быть приготовлены, упакованы или проданы в виде стандартной дозированной формы, такой как ампулы или многодозовые контейнеры, содержащие консервант. Составы для инъекций также могут быть приготовлены, упакованы или проданы в устройствах, таких как устройства для контролируемой пациентом аналгезии (PCA). Составы для парентерального введения включают, но не ограничиваются ими, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных носителях, пасты и имплантируемые составы с замедленным высвобождением или биоразлагаемые составы. Такие составы могут дополнительно включать один или несколько дополнительных ингредиентов, включающих, но не ограниченных ими, суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты. В одном варианте осуществления, состав для парентерального введения активного ингредиента представлен в сухой (*т.е.* порошковой или гранулированной) форме для восстановления подходящим носителем (*например*, стерильной апирогенной водой) перед парентеральным введением восстановленной композиции.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены, упакованы или проданы в форме стерильной водной или масляной суспензии или раствора для инъекций. Эта суспензия или раствор могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники, и могут содержать, помимо активного ингредиента, дополнительные ингредиенты, такие как диспергирующие агенты, смачивающие агенты или суспендирующие агенты, описанные в настоящем документе. Такие стерильные составы для инъекций могут быть приготовлены с использованием нетоксичного парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, такого как вода или 1,3-бутандиол, например. Другие приемлемые разбавители и растворители включают, но не ограничены ими, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды. Другие подходящие для парентерального введения композиции включают такие, которые содержат активный ингредиент в микрокристаллической форме в рекомбинантном человеческом альбумине, псевдоожиженном желатине, в липосомальном препарате или в качестве компонента биоразлагаемой полимерной системы. Композиции для замедленного высвобождения или имплантации могут содержать фармацевтически приемлемые полимерные или гидрофобные материалы, такие как эмульсия, ионообменная смола, умеренно

растворимый полимер или умеренно растворимая соль.

Местное введение

Препятствием для местного применения фармацевтических препаратов является роговой слой эпидермиса. Роговой слой представляет собой высокоустойчивый слой, состоящий из белка, холестерина, сфинголипидов, свободных жирных кислот и различных других липидов, включая ороговевшие и живые клетки. Одним из факторов, ограничивающих скорость проникновения (прохождение) соединения через роговой слой, является количество активного вещества, которое может быть загружено или нанесено на поверхность кожи. Чем большее количество активного вещества наносится на единицу площади кожи, тем больше градиент концентрации между поверхностью кожи и нижними слоями кожи и, в свою очередь, тем больше сила диффузии активного вещества через кожу. Следовательно, состав, содержащий более высокую концентрацию активного вещества, с большей вероятностью приведет к проникновению активного вещества через кожу и большему его количеству и с более постоянной скоростью, чем состав, имеющий меньшую концентрацию, при прочих равных условиях.

Составы, подходящие для местного введения, включают, но не ограничены ими, жидкие или полужидкие препараты, такие как линименты, лосьоны, эмульсии масло в воде или вода в масле, такие как кремы, мази или пасты и растворы или суспензии. Составы для местного введения могут, например, содержать от примерно 1% до примерно 10% (масс./масс.) активного ингредиента, хотя концентрация активного ингредиента может быть такой же высокой, как предел растворимости активного ингредиента в растворителе. Составы для местного применения могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящем документе.

Могут использоваться усилители проницаемости. Эти материалы увеличивают скорость проникновения лекарственных средств через кожу. Типовые усилители в данной области включают этанол, монолаурат глицерина, PGML (монолаурат полиэтиленгликоля), диметилсульфоксид и подобные. Другие усилители включают олеиновую кислоту, олеиловый спирт, этоксидигликоль, лаурокапрам, алканкарбоновую кислоту, диметилсульфоксид, полярные жиры или N-метил-2-пирролидон.

Один приемлемый носитель для местной доставки некоторых композиций по изобретению может содержать липосомы. Композиция липосом и ее использование известны в данной области техники (*т.е.*, патенте США № 6,323,219).

В других вариантах осуществления активная фармацевтическая композиция для местного применения может быть необязательно объединена с другими ингредиентами, такими как адъюванты, антиоксиданты, хелатирующие агенты, поверхностно-активные вещества, вспенивающие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, загустители, буферные агенты, консерванты и подобные. В других вариантах осуществления, в композицию включен усилитель проникновения или пенетрации, который эффективен для улучшения чрескожного проникновения активного ингредиента в роговой слой и через него, по сравнению с композицией, в которой отсутствует

усилитель проникновения. Различные усилители проницаемости, включая олеиновую кислоту, олеиловый спирт, этоксидигликоль, лаурокапрам, алканкарбоновой кислоты, диметилсульфоксид, полярные липиды или N-метил-2-пирролидон, известны специалистам в данной области техники. В другом аспекте, композиция может дополнительно содержать гидротропный агент, который действует для увеличения нарушения структуры рогового слоя и, таким образом, позволяет увеличить транспорт через роговой слой. Специалистам в данной области известны различные гидротропные агенты, такие как изопропиловый спирт, пропиленгликоль или ксилолсульфонат натрия.

Активную фармацевтическую композицию для местного применения следует применять в количестве, эффективном для воздействия на желаемые изменения. В настоящем описании, «эффективное количество» означает количество, достаточное для покрытия той области поверхности кожи, где желательно изменение. Активное соединение должно присутствовать в количестве от примерно 0,0001% до примерно 15% массовых от объема композиции. Например, он должен присутствовать в количестве от примерно 0,0005% до примерно 5% от композиции; например, он должен присутствовать в количестве от примерно 0,001% до примерно 1% от композиции. Такие соединения могут быть получены синтетическим или естественным путем.

Буккальное введение

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть приготовлена, упакована или продана в составе, подходящем для буккального введения. Такие составы могут, например, быть в форме таблеток или лепешек, изготовленных с использованием обычных методов, и могут содержать, например, от 0,1 до 20% (масс./масс.) активного ингредиента, где остальное составляет перорально растворимая или разлагаемая композиция и, необязательно, один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящем документе. Альтернативно, составы, подходящие для буккального введения, могут содержать порошок или аэрозольный или распыленный раствор или суспензию, содержащую активный ингредиент. Такие порошковые, аэрозольные или аэрозольные составы при диспергировании могут иметь средний размер частиц или капель в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 200 нанометров и могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящем документе. Примеры составов, описанных в настоящем документе, не являются исчерпывающими, и понятно, что изобретение включает дополнительные модификации этих и других составов, не описанные в настоящем документе, но которые известны специалистам в данной области техники.

Ректальное введение

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть приготовлена, упакована или продана в составе, подходящем для ректального введения. Такая композиция может быть в форме, например, суппозитория, препарата для удерживающей клизмы и раствора для орошения прямой или толстой кишки.

Составы суппозиториев могут быть изготовлены объединением активного

ингредиента с не раздражающим фармацевтически приемлемым эксципиентом, который является твердым при обычной комнатной температуре (*т.е.* примерно 20°С) и который является жидким при ректальной температуре субъекта (*т.е.* примерно 37°С у здорового человека). Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, но не ограничены ими, масло какао, полиэтиленгликоли и различные глицериды. Составы суппозиториев могут дополнительно содержать различные дополнительные ингредиенты, включающие, но не ограниченные ими, антиоксиданты и консерванты.

Препараты для удерживающей клизмы или растворы для орошения прямой кишки или толстой кишки могут быть приготовлены путем объединения активного ингредиента с фармацевтически приемлемым жидким носителем. Как хорошо известно в данной области техники, препараты для клизмы могут вводиться с использованием, и могут быть упакованы в устройство для доставки, адаптированное к ректальной анатомии субъекта. Препараты для клизмы могут дополнительно содержать различные дополнительные ингредиенты, включая, но не ограничиваясь ими, антиоксиданты и консерванты.

Дополнительные формы введения

Дополнительные дозированные формы в соответствии с данным изобретением включают дозированные формы, описанные в патентах США №№ 6,340,475, 6,488,962, 6,451,808, 5,972,389, 5,582,837 и 5,007,790. Дополнительные дозированные формы в соответствии с данным изобретением также включают дозированные формы, описанные в заявках на патент США №№ 20030147952, 20030104062, 20030104053, 20030044466, 20030039688 и 20020051820. Дополнительные дозированные формы в соответствии с данным изобретением также включают дозированные формы, описанные в заявках PCT №№ WO 03/35041, WO 03/35040, WO 03/35029, WO 03/35177, WO 03/35039, WO 02/96404, WO 02/32416, WO 01/97783, WO 01/56544, WO 01/32217, WO 98/55107, WO 98/11879, WO 97/47285, WO 93/18755 и WO 90/11757.

Составы с контролируемым высвобождением и системы доставки лекарственных средств:

В некоторых вариантах осуществления композиции и/или составы по настоящему изобретению могут быть, но не ограничиваются ими, краткосрочными, быстродействующими, а также контролируемыми, например, составами с замедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и пульсирующим высвобождением.

Термин замедленное высвобождение используется в общепринятом смысле для обозначения лекарственной формы, которая обеспечивает постепенное высвобождение лекарства в течение длительного периода времени и может, хотя и не обязательно, давать к практически постоянные уровни лекарственного средства в крови в течение продолжительного периода времени. Период времени может составлять месяц или более, и выделение должно быть более длительным, чем такое же количество агента, введенного в форме болюса.

Для замедленного высвобождения соединения могут быть составлены с подходящим полимером или гидрофобным материалом, который придает соединениям

свойства замедленного высвобождения. По существу, соединения для использования в способе по изобретению можно вводить в форме микрочастиц, например, инъекцией, или в форме пластин или дисков имплантацией.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединения, применяемые в изобретении, вводят субъекту, отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом, с использованием состава с замедленным высвобождением.

Термин отсроченное высвобождение используется в настоящем документе в его общепринятом смысле для обозначения лекарственной формы, которая обеспечивает начальное высвобождение лекарственного средства после некоторой задержки после введения лекарственного средства и может, хотя и не обязательно, включать задержку примерно от 10 минут до примерно 12 часов.

Термин пульсирующее высвобождение используется в настоящем документе в его общепринятом смысле для обозначения лекарственной формы, которая обеспечивает высвобождение лекарственного средства таким образом, чтобы получить импульсные профили лекарственного средства в плазме после введения лекарственного средства.

Термин немедленное высвобождение используется в общепринятом смысле для обозначения лекарственной формы, которая обеспечивает высвобождение лекарственного средства сразу после введения лекарственного средства.

В настоящем описании кратковременно относится к любому периоду времени до, и включающему примерно 8 часов, примерно 7 часов, примерно 6 часов, примерно 5 часов, примерно 4 часа, примерно 3 часа, примерно 2 часа, примерно 1 час, примерно 40 минут, примерно 20 минут или примерно 10 минут и любые их целые или частичные интервалы после введения лекарственного средства.

В настоящем описании быстрое завершение относится к любому периоду времени до, и включающему примерно 8 часов, примерно 7 часов, примерно 6 часов, примерно 5 часов, примерно 4 часа, примерно 3 часа, примерно 2 часа, примерно 1 час, примерно 40 минут, примерно 20 минут или примерно 10 минут и любого и всех полных и частичных шагов в пределах этих диапазонов после введения лекарственного средства.

Специалисты в данной области поймут или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения и примеров, описанных в настоящем документе. Считается, что такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что модификации условий реакции, включая, но не ограничиваясь ими, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давления, атмосферные условия, *например*, атмосферу азота, и восстановители/окислители, с признанными в данной области альтернативами и с использованием не более чем рутинных экспериментов, входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где значения и диапазоны представлены в настоящем документе, описание в формате диапазона дано просто для удобства и краткости и не

должно рассматриваться как жесткое ограничение объема изобретения. Соответственно, подразумевается, что все значения и диапазоны, охватываемые этими значениями и диапазонами, входят в объем настоящего изобретения. Более того, все значения, которые попадают в эти диапазоны, а также верхние или нижние пределы диапазона значений, также рассматриваются в настоящей заявке. Следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона и, при необходимости, частичные целые числа числовых значений в пределах диапазонов. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как специально раскрываемые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельные числа в этом диапазоне, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. Это применимо независимо от ширины диапазона.

Следующие ниже примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не ограничивают идеи или раскрытие настоящего изобретения, как изложено в настоящем документе.

ПРИМЕРЫ

Теперь изобретение описывается со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры представлены только с целью иллюстрации, и изобретение не ограничивается этими примерами, а, скорее, охватывает все вариации, которые очевидны в результате идей, представленных в настоящем документе.

Материалы и методы

Следующие ниже процедуры можно использовать для оценки и выбора соединений, которые ингибируют инфицирование вирусом гепатита B.

HepDE19 анализ с количественной оценкой bДНК для HBV rcДНК:

Система клеточной культуры HepDE19 представляют собой клеточную линию, полученную из HepG2 (гепатокарциномы человека), которая поддерживает ДНК репликацию HBV и образование сссДНК регулируемым тетрациклином (Tet) образом, и дает HBV rcДНК и определяемую репортерную молекулу в зависимости от продуцирования и сохранения сссДНК (Guo, et al.,2007, J. Virol. 81:12472-12484).

HepDE19 (50000 клеток/лунку) высевают на 96-луночные покрытые коллагеном микротитровальные планшеты для культивирования тканей в среде DMEM/F12 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% пенициллина-стрептомицинв и 1 мкг/мл тетрациклина и инкубируют в увлажненном инкубаторе при 37°C и 5% CO_2 в течение ночи. На следующий день, клетки переключают на свежую среду без тетрациклина и инкубируют в течение 4 часов при 37°C и 5% CO_2. Клетки обрабатывают свежей не содержащей Tet средой с соединениями в концентрациях, начиная от 25 мкМ и серийно, ½ log, 8точечным титрованием дважды. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляет 0,5%. Планшеты инкубируют в течение 7 дней в увлажненном инкубаторе при 37°C и 5% CO_2. После 7-дневного инкубирования, уровень rcДНК, присутствующей в обработанных ингибитором лунках, измеряют с применением набора

для анализа bДНК Quantigene 2,0 (Affymetrix, Santa Clara, CA) с установленной HBV специфической индивидуальной пробой и согласно инструкциям производителя. Одновременно, действие соединений на жизнеспособность клеток оценивают с применением репликационных планшетов, засеянных с плотностью 5000 клеток/лунку и инкубируют в течение 4 дней, для определения содержания ATP как меры жизнеспособности клеток с применением реагента cell-titer glo (CTG; Promega Corporation, Madison, WI) согласно инструкциям производителя. Планшеты считывают с применением люминесцентного планшетного ридера Victor (PerkinElmer Model 1420 многоканальный счетчик) и данные единиц относительной люминесценции (RLU), полученные для каждой лунки, рассчитывают как % ингибирования от необработанных контрольных лунок и анализируют с применением XL-Fit модуля в Microsoft Excel для определения значений EC_{50} и EC_{90} (bДНК) и CC_{50} (CTG) с применением алгоритма подгонки 4-параметрической кривой.

Способы ЖХМС:

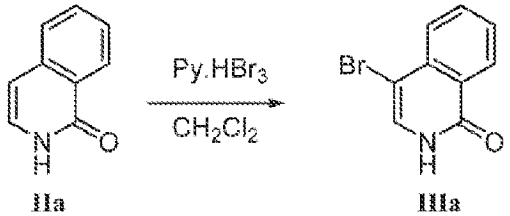
ЖХМС Способ А: Waters Acquity UPLC система с применением Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм колонки с градиентом растворителя на основе водного ацетонитрила 2-98% CH_3CN/H_2O (0,05% TFA) в течение 9,5 мин. Скорость потока=0,8 мл/мин.

ЖХМС Способ В: ShimadzuUFLC система с применением ACE UltraCore Super PhenylHexyl, 2,5 мкм, 50×2,1 мм колонки с градиентом растворителя на основе водного ацетонитрила 5-100% CH_3CN/H_2O (0,05% Муравьиная кислота) в течение 4,0 мин с последующим сохранением 100% CH_3CN (0,05% Муравьиная кислота) в течение еще 1 мин. Скорость потока=1,0 мл/мин.

Как описано в настоящем документе, «Энантиомер I» или «Диастереомер I» относится к первому энантиомеру или диастереомеру, элюированному из хиральной колонки в конкретных хиральных аналитических условиях, подробно описанных, в примерах в другом месте в настоящем документе; и «Энантиомер II» или «Диастереомер II» относится ко второму энантиомеру или диастереомеру, элюированному из хиральной колонки в конкретных хиральных аналитических условиях, подробно описанных, в примерах в других местах настоящего документа. Такая номенклатура не подразумевает и не сообщает какой-либо конкретной относительной и/или абсолютной конфигурации для этих соединений.

ПРИМЕР 1: СОЕДИНЕНИЯ

4-Бромизохинолин-1(2H)-он (IIIa)

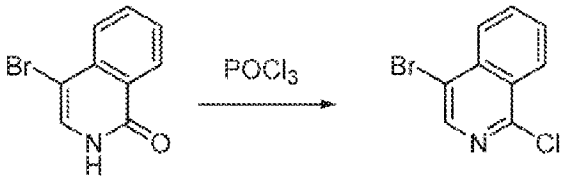


IIa IIIa

К раствору 100,0 г (690 ммоль, 1,0 экв.) изохинолин-1(2H)-она (**IIa**) в 2 л

метиленхлорида при комнатной температуре добавляют 225 г (703 ммоль, 1,02 экв.) пербромида гидробромида пиридиния и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь затем фильтруют и фильтрат подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 4×500 мл воды, 2×400 мл петролейного эфира и затем сушат в высоком вакууме с получением 130 г (583 ммоль, 84%) 4-бромизохинолин-1(2H)-она (**IIIa**). ЖХМС: m/z найдено 223,9/225,9 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,52 (шс, 1H), 8,43 (дд, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,78-7,82 (м, 1H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,41 (с, 1H).

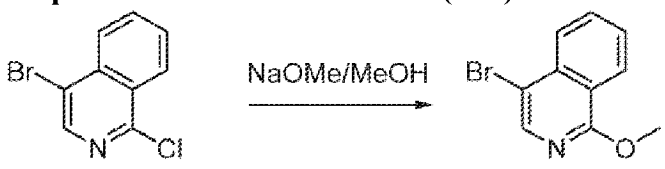
4-Бром-1-хлоризохинолин



IIIa

Раствор 100,0 г (447 ммоль, 1,0 экв.) 4-бромизохинолин-1(2H)-она (**IIIa**) в 250 мл оксихлорида фосфора нагревают при 100°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и летучие вещества выпаривают при пониженном давлении. Остаток суспендируют в 1 л ледяной воды и перемешивают в течение 10 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 500 мл воды и 500 мл петролейного эфира и сушат в высоком вакууме с получением 96,0 г (397 ммоль, 88%) 4-бром-1-хлоризохинолина. ЖХМС: m/z найдено 241,9/243,9; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,49 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,77 (дд, 1H).

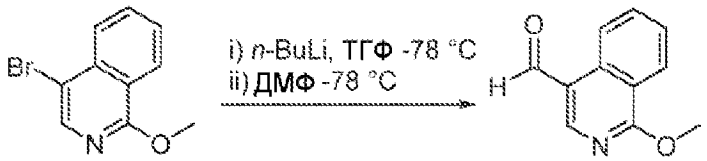
4-Бром-1-метоксиизохинолин (IVa)



IVa

К раствору 96,0 г (397 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-1-хлоризохинолина в 750 мл метанола при 0°C добавляют 32,1 г (1,19 моль, 4,0 экв.) метоксида натрия порциями в течение приблизительно 30 мин и смесь затем нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч.Смесь охлаждают до комнатной температуры, и растворитель удаляют *в вакууме*. Остаток суспендируют в 2 л ледяной воды и перемешивают в течение 10 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 2×500 мл воды и сушат в высоком вакууме с получением 78 г (329 ммоль, 82%) 4-бром-1-метоксиизохинолина (**IVa**). ЖХМС: m/z найдено 237,9/239,9 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8,24-8,26 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,76-7,95(м, 1H), 7,59-7,62 (м, 1H), 4,11 (с, 3H).

1-Метоксиизохинолин-4-карбальдегид (Va)



IVa Va

К раствору 5,0 г (21,0 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-1-метоксиизохинолина (**IVa**) в 50 мл безводного ТГФ при -78°С в атмосфере азота добавляют 26 мл (42,0 ммоль, 2,0 экв.) 1,6 М раствора n-BuLi в гексане. Смесь перемешивают при -78°С в течение 1 ч и 6,8 мл (98,5 ммоль, 4,7экв.) безводного ДМФ затем добавляют. Смесь перемешивают при -78°С в течение еще 1,5 ч и затем гасят добавлением 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь разбавляют 500 мл этилацетата и слои разделяют. Органическую фазу промывают 200 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-30% этилацетата/гексана) с получением 2,5 г (13,4 ммоль, 64%) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**). ЖХМС: m/z найдено 188,2 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,16 (с, 1H), 9,18 (д, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,82-7,99 (м, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 4,24 (с, 3H). Вышеуказанную подробную реакцию проводят множеством партий по 5 граммов с постоянным результатом.

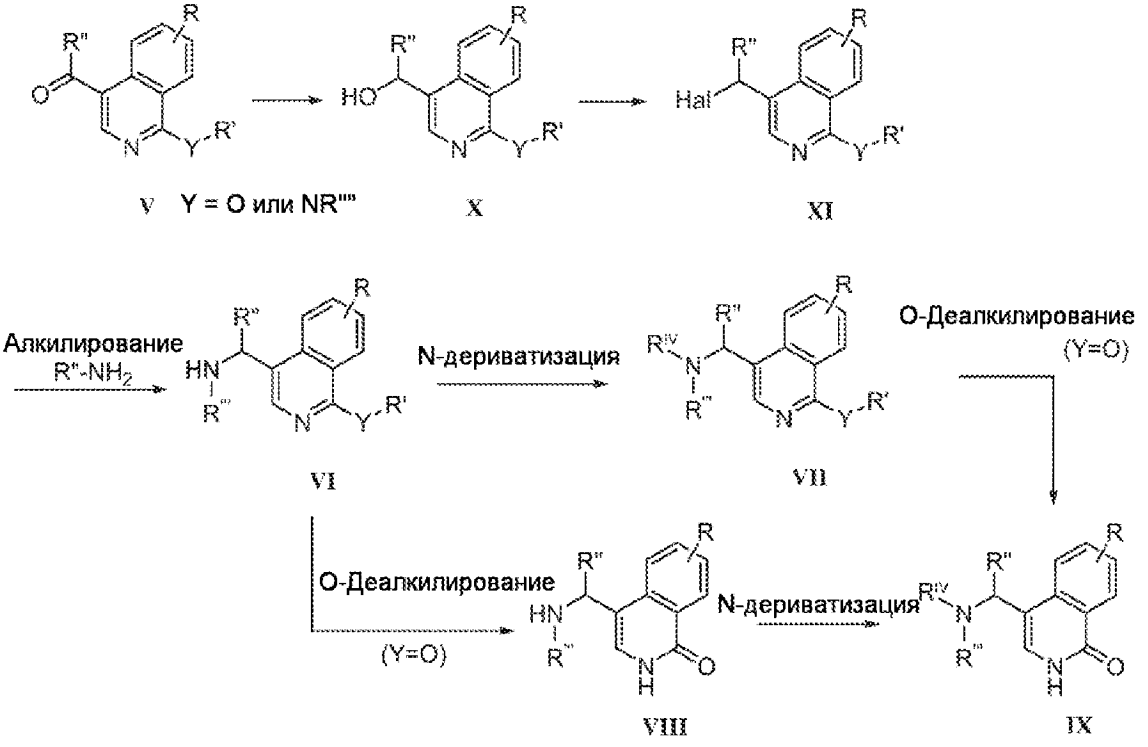
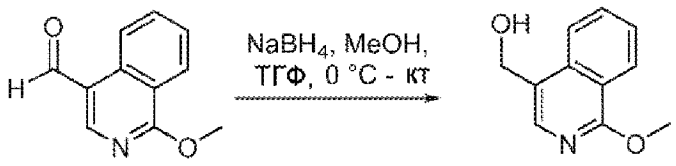


Схема 3.

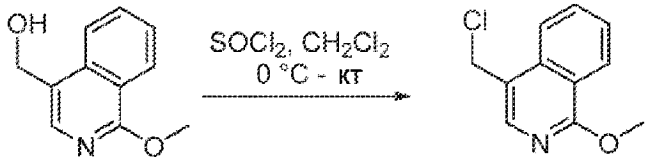
(1-Метоксиизохинолин-4-ил)метанол (Xa)



Va **Xa**

К раствору 1,0 г (5,35 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 20 мл 1:1 (*об./об.*) MeOH:ТГФ при 0°С добавляют 0,61 г (16,04 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-20% этилацетата/гексана) с получением 0,60 г (3,17 ммоль, 59%) (1-метоксиизохинолин-4-ил) метанола (**Xa**). ЖХМС: m/z найдено 190,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,29 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H),7,55-7,59 (м, 1H), 4,99 (м, 2H), 4,11 (с, 3H).

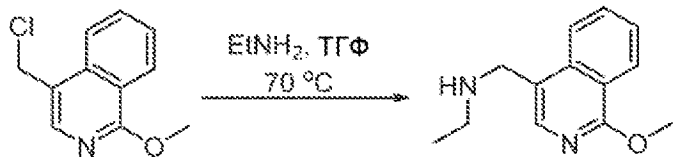
4-(Хлорметил)-1-метоксиизохинолин (XIa)



Xa **XIa**

К раствору 0,6 г (3,17 ммоль, 1,0 экв.) (1-метоксиизохинолин-4-ил)метанола (**Xa**) в 6 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 0,4 мл (6,34 ммоль, 2,0 экв.) тионилхлорида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме, и остаток сушат в высоком вакууме с получением 0,7 г 4-(хлорметил)-1-метоксиизохинолина (**XIa**), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,23-8,26 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,87-7,91 (м, 1H), 7,61-7,72 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,07 (с, 3H).

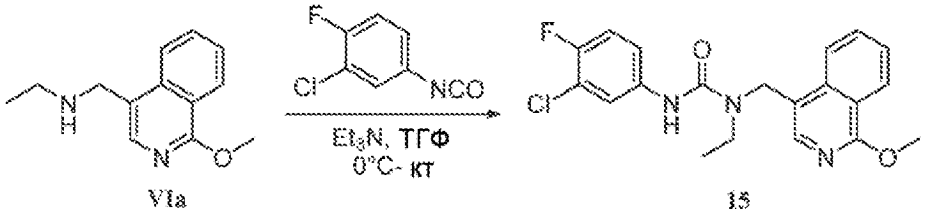
N-((1-Метоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамин (VIa)



XIa **VIa**

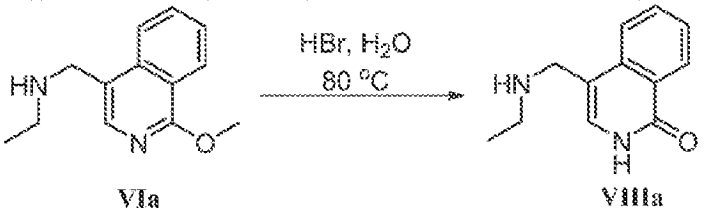
К 0,7 г (3,4 ммоль, 1,0 экв.) 4-(хлорметил)-1-метоксиизохинолина (**XIa**) в сосуде под давлением добавляют 14 мл 2М раствора этиламина в ТГФ. Сосуд герметично закрывают и нагревают при 70°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 20 мл воды и экстрагируют 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,42 г (1,9 ммоль, 60% из **Xa**) N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамина (**VIa**). ЖХМС: m/z найдено 217,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,26 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 2,88 (кв, 2H), 1,37 (т, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 15)



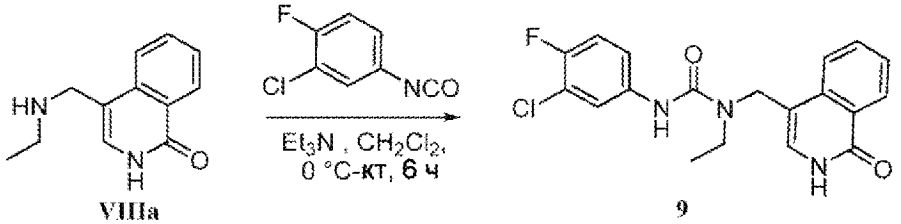
К раствору 0,3 г (1,38 ммоль, 1,0 экв.) N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамина (**VIa**) в 10 мл ТГФ при 0°C добавляют 0,38 мл (2,77 ммоль, 2,0 экв.) триметиламина, затем 0,24 г (1,38 ммоль, 1,0 экв.) 4-фтор-3-хлор-фенилизоцианата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток повторно растворяют в 50 мл метиленхлорида. Органический раствор промывают 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 90 мг (0,23 ммоль) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 15**). ЖХМС: m/z найдено 388,2/390,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,09 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,57 (с, 1Н), 8,32 (д, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,79-7,83 (м, 2Н), 7,63-7,67 (дд, 1Н), 7,47-7,51 (м, 1Н), 7,28-7,33 (дд, 1Н), 4,88 (с, 2Н), 4,06 (с, 3Н), 3,22-3,27 (кв, 2Н), 0,99-1,03 (т, 3Н).

4-((Этиламино)метил)изохинолин-1(2Н)-он (VIIIa)



Раствор 0,42 г (1,9 ммоль, 1,0 экв.) N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамина (**VIa**) в 4,2 мл 47% водной бромистоводородной кислоты нагревают при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме с получением неочищенного 4-((этиламино)метил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIa**), который берут на следующую стадию без дальнейшей очистки. ЖХМС: m/z найдено 203,1 $[M+H]^+$.

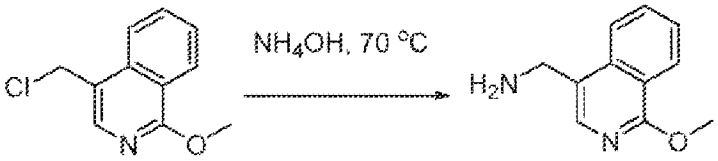
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 9)



К раствору неочищенного **VIIIa** как подробно описано в другом месте в настоящем документе в 20 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 1,17 мл (8,43 ммоль) триметиламина, затем 0,18 г (1,05 ммоль) 4-фтор-3-хлор-фенилизоцианата. Смесь

нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток повторно растворяют в 50 мл метиленхлорида. Органический раствор промывают 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 75 мг (0,20 ммоль, 20% из **VIa**) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 9**). ЖХМС: m/z найдено 374,3/376,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,91 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,22 (д, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 7,08-7,82 (м, 2Н), 7,71-7,75 (м, 1Н), 7,47-7,53 (м, 2Н), 7,28-7,32 (дд, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 3,30 (т, 2Н), 0,99-1,02 (т, 3Н).

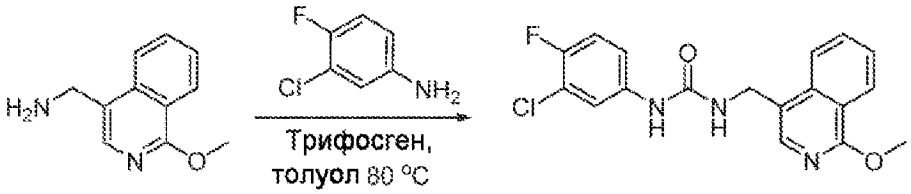
(1-Метоксиизохинолин-4-ил)метанамин (VIh)



XIa VIh

Раствор 0,38 г (1,8 ммоль, 1,0 экв.) 4-(хлорметил)-1-метоксиизохинолина (**XIa**) в 10 мл 35% аммиака нагревают при 70°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и летучие вещества удаляют в вакууме с получением 0,35 г неочищенного (1-метоксиизохинолин-4-ил)метанамина (**VIh**) который применяют непосредственно на следующей стадии синтеза.

1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 6)



VIh 6

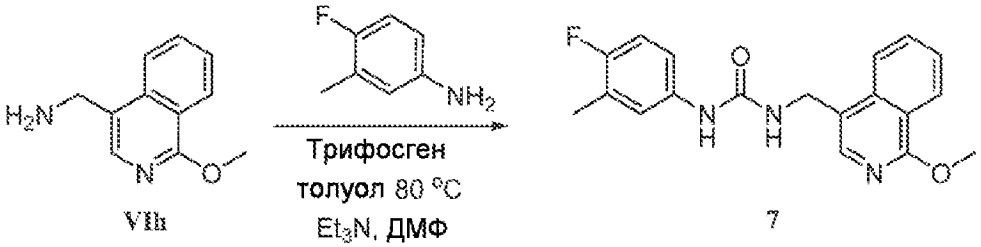
К раствору 0,33 г (2,23 ммоль, 1,2 экв.) 3-хлор-4-фторанилин в 10 мл толуола добавляют 0,45 г (1,53 ммоль, 0,8 экв.) трифосгена и смесь нагревают при 80°С в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем добавляют к предварительно охлажденному до 0°С раствору 0,35 г неочищенного (1-метоксиизохинолин-4-ил)метанамина (**VIh**) и 0,78 мл (5,58 ммоль, 3,0 экв.) триэтиламина в 10 мл ДМФ. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 ч. Реакцию гасят 20 мл воды и экстрагируют 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 10 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 6**). ЖХМС: m/z найдено 360,0/362,0 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ ^{1}Н ЯМР: 9,00 (шс, 1Н), 8,22 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,81-7,85 (м, 1Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,63-7,67 (м, 1Н), 7,22-7,27 (м,

2H), 7,02 (шс, 1H), 4,59 (д, 2H), 4,05 (с, 3H).

1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 8)

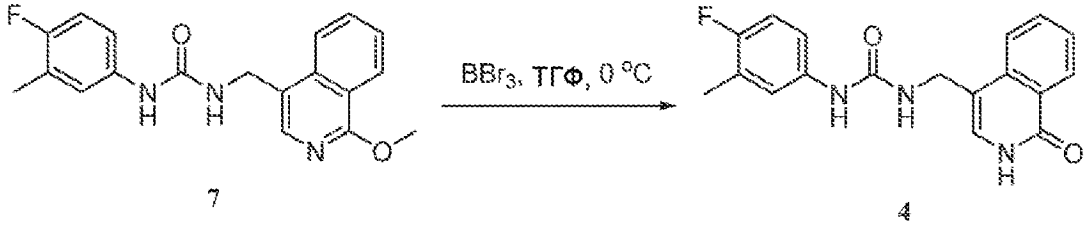
К раствору 0,06 г (0,17 ммоль, 1,0 экв.) 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (**Соединение 6**) в 5 мл безводного ТГФ при 0°C добавляют 0,10 г (0,42 ммоль, 2,5 экв.) трибромида бора. Смесь нагревают до комнатной температуры и затем нагревают при 70°C в течение 12 ч. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры и гасят добавлением 5 мл ледяной воды. Смесь экстрагируют 3×20 мл этилацетата, и объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-10% метанол в метиленхлориде) с получением 0,04 г (0,12 ммоль, 70%) 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 8**). ЖХМС: m/z найдено 346,0/348,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ ^{1}H ЯМР:11,23 (д, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,74-7,81(м, 3H), 7,50-7,53 (м, 1H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,36 (д, 2H).

1-(4-Фтор-3-метилфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 7)



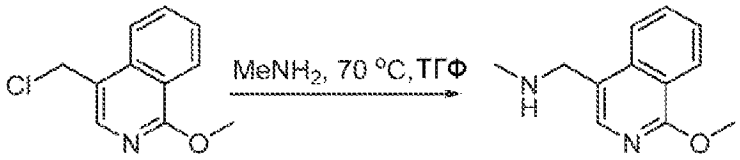
1-(4-Фтор-3-метилфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (**Соединение 7**) синтезируют по методике, описанной выше, из 3-метил-4-фторанилина и (1-метоксиизохинолин-4-ил)метанамина (**VIh**). ЖХМС: m/z найдено 340,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ^{1}H ЯМР8,55 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,81-7,85 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,29 (дд, 1H), 7,17-7,21 (м, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,73 (д, 1H), 4,59 (д, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,17 (д, 3H).

1-(4-Фтор-3-метилфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 4)



1-(4-Фтор-3-метилфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 4**) синтезируют по методике, описанной выше, из 1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 7**) и трибромида бора. ЖХМС: m/z найдено 326,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ^{1}H ЯМР11,21 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,74-7,81 (м, 2H), 7,50-7,53 (м, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 7,13-7,20 (м, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,43 (т, 1H), 4,36 (д, 2H), 2,17 (д, 3H).

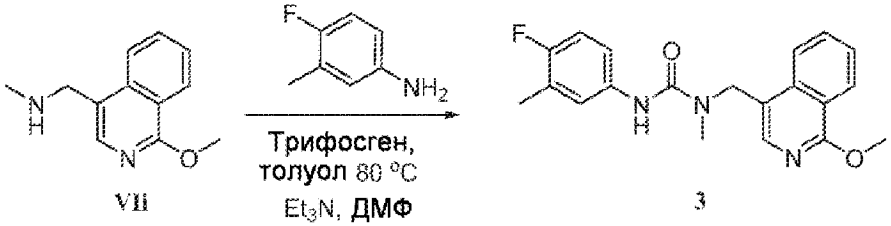
1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)-N-метилметанамин (VIi)



XIa VIi

К раствору 0,50 г (2,4 ммоль, 1,0 экв.) 4-(хлорметил)-1-метоксиизохинолина (**XIa**) в 10 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке добавляют 4,8 мл (9,6 ммоль, 4,0 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ и смесь нагревают при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и летучие вещества удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество промывают 10 мл диэтилового эфира и сушат в высоком вакууме с получением 0,30 г (1,5 ммоль, 63%) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-N-метилметанамина (**VIi**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (д, 1H), 8,07 (д, 2H), 7,78(д, 1H), 7,58 (т, 1H), 4,29 (д, 2H), 4,10 (с, 3H), 2,53 (с, 3H).

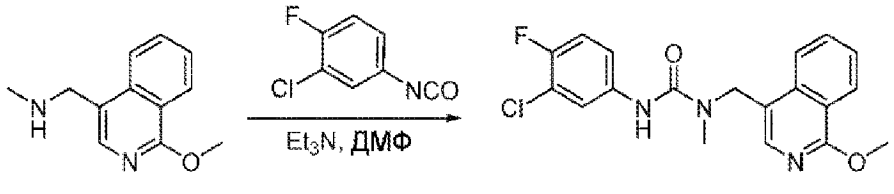
3-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевина (Соединение 3)



VIi 3

3-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевину (**Соединение 3**)синтезируют по методике, описанной выше, из 3-метил-4-фторанилина и 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-N-метилметанамина (**VIi**). ЖХМС: m/z найдено 354,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (с, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,63-7,66 (м, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,30-7,33 (м, 1H), 7,01 (т, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,19 (д, 3H).

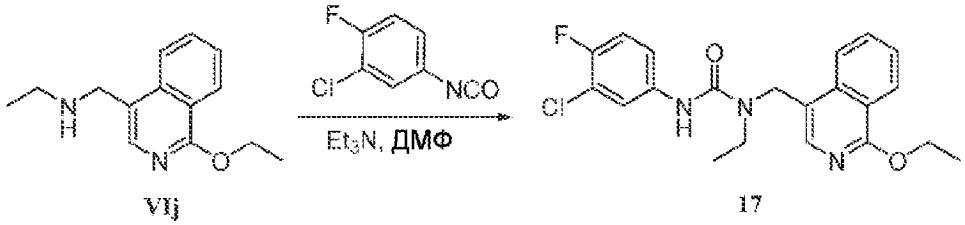
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевина (Соединение 2)



VIi 2

К раствору 0,05 г (0,24 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-N-метилметанамина (**VIi**) в 5 мл ДМФ добавляют 0,1 мл (0,74 ммоль, 3,0 экв.) триэтиламина затем 0,05 г (0,29 ммоль, 1,2 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют 10 мл воды и экстрагируют 3×15 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 10 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 0,04 г (0,11 ммоль, 46%) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины (**Соединение 2**). ЖХМС: m/z найдено 374,2/376,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,95 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79-7,83 (м, 2H), 7,63-7,69 (м, 1H), 7,46-7,49 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,87 (с, 3H).

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-этоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина(Соединение 17)



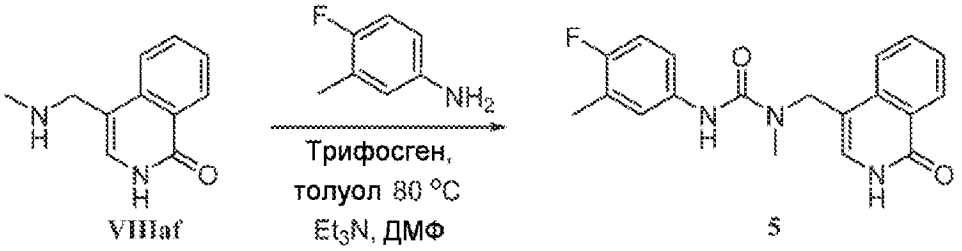
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-этоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевину (**Соединение 17**) синтезируют по методике, описанной выше, из N-((1-этоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамина (**VIj**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 402,2/404,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,40 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,23-8,25 (д, 1H), 8,05-8,08 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,78-7,83 (м, 2H), 7,64-7,68 (т, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,28-7,33 (т, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,49-4,54 (кв, 2H), 3,27-3,32 (кв, 2H), 1,42-1,45 (т, 3H), 0,968-1,02 (т, 3H)

4-((Метиламино)метил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIaf)

Раствор 0,45 г (2,2 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-N-метилметанамина (**VIi**) в 5 мл 47% водного HBr нагревают при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с диэтиловым эфиром и сушат в высоком вакууме с получением 0,35 г (1,9 ммоль, 84%) 4-((метиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIaf**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,55 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,26 (дд, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,80-7,84 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 4,30 (т, 2H), 2,61 (д, 3H).

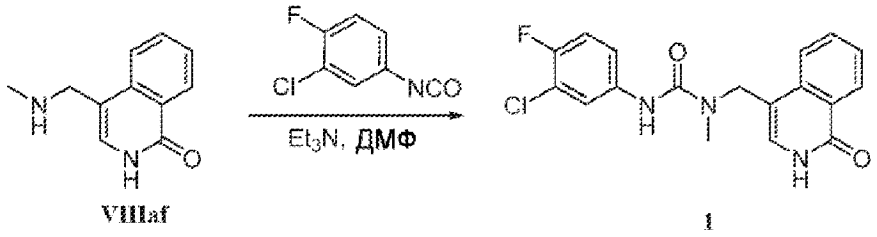
3-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-

ил)метил)мочевина (Соединение 5)



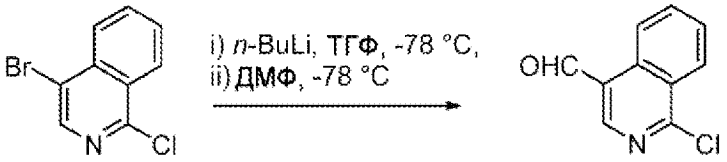
3-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 5**) синтезируют по методике, описанной выше, из 3-метил-4-фторанилина и 4-((метиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIaf**). ЖХМС: m/z найдено 340,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,27 (д, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,71-7,74 (м, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,29-7,32(м, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,01 (т, 1H), 4,60 (с, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,19 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 1)



3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 1**) синтезируют по методике, описанной выше, из 4-((метиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIaf**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 360,0/362,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (1H, д), 8,56 (с, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,80-7,83 (м, 2H), 7,71-7,75 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,30 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 4,61 (с, 2H), 2,85 (с, 3H).

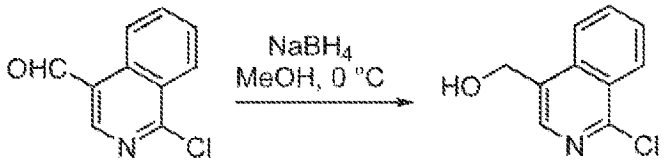
1-Хлоризохинолин-4-карбальдегид



К раствору 3,0 г (12,5 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-1-хлоризохинолина в 30 мл безводного ТГФ при -78°C в атмосфере азота добавляют 15,5 мл (24,8 ммоль, 2,0 экв.) 1,6 М раствора *н*-бутиллития в гексане. Смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин и добавляют 3,62 г (49,6 ммоль, 4,0 экв.) безводного ДМФ. Перемешивание при -78°C продолжают в течение 1 ч и реакцию гасят 50 мл насыщенным раствором хлорида аммония. Полученный раствор экстрагируют 3×100 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-18% этилацетатом/петролейным эфиром) с

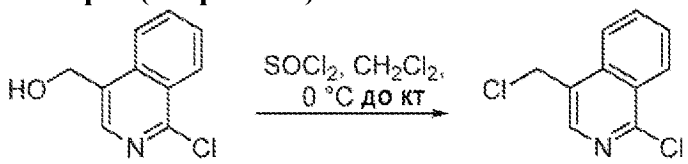
получением 1,3 г (6,80 ммоль, 55%) 1-хлоризохинолин-4-карбальдегида. ЖХМС: m/z найдено 191,9/193,9 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,36 (с, 1H), 9,25-9,27 (м, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,47-8,49 (м, 1H), 7,95-7,99 (м, 1H), 7,79-7,84 (м, 1H).

(1-Хлоризохинолин-4-ил)метанол



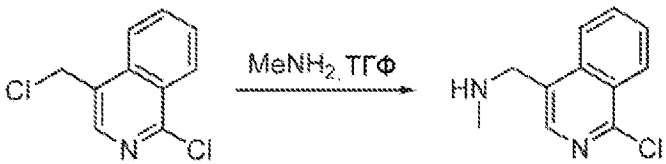
К раствору 1,3 г (6,80 ммоль, 1,0 экв.) 1-хлоризохинолин-4-карбальдегида в 13 мл метанола при 0°С добавляют 0,26 г (6,80 ммоль, 1,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток ресуспендируют в 50 мл воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 1,3 г (6,71 ммоль, 98%) (1-хлоризохинолин-4-ил)метанола. ЖХМС: m/z найдено 194,2/196,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (д, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,83-7,85 (м, 1H), 7,70-7,71 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 1,96 (шс, 1H).

1-Хлор-4-(хлорметил)изохинолин



К раствору 1,3 г (6,73 ммоль, 1,0 экв.) (1-хлоризохинолин-4-ил)метанола в 13 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 4,1 г (33,67 ммоль, 5,0 экв.) тионилхлорида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят медленным добавлением 20 мл воды и экстрагируют 3×30 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 1,3 г (6,13 ммоль, 91%) 1-хлор-4-(хлорметил)изохинолина. ЖХМС: m/z найдено 212,3/214,3/216,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,86-7,90 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 1H), 4,96 (с, 2H).

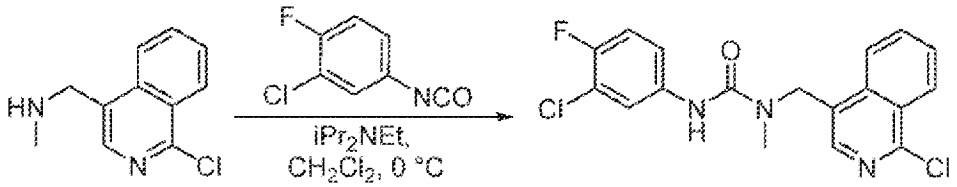
1-(1-Хлоризохинолин-4-ил)-N-метилметанамин



К раствору 1,1 г (5,19 ммоль, 1,0 экв.) 1-хлор-4-(хлорметил)изохинолина в 11 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке, добавляют 7,8 мл (15,6 ммоль, 3,0 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ. Сосуд герметично закрывают и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток

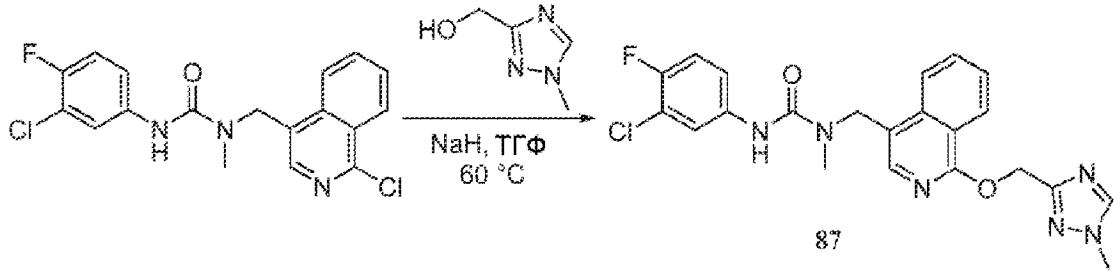
очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-10% метанол в метиленхлориде) с получением 0,9 г (4,35 ммоль, 84%) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-N-метилметанамина. ЖХМС: m/z найдено 207,2/209,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,78-7,82 (м, 1H), 7,67-7,71 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,69 (шс, 1H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-хлоризохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевина



К раствору 0,8 г (3,88 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-N-метилметанамина в 8 мл метиленхлориде при 0°C добавляют 1,51 г (11,65 ммоль, 3,0 экв.) N,N-диизопропилэтиламина, затем 0,66 г (3,88 ммоль, 1,0 экв.) 4-фтор-3-хлор-фенилизоцианата и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Смесь затем разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 3×40 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,6 г (1,58 ммоль, 41%) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-хлоризохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины. ЖХМС: m/z найдено 378,4/380,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,73 (т, 1H), 7,58-7,61 (м, 1H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 2,92 (с, 3H).

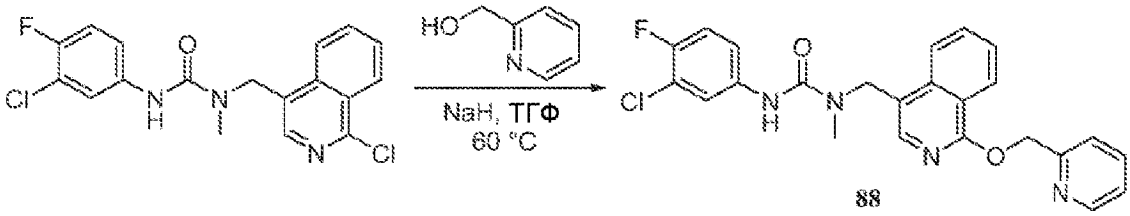
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение87)



К раствору 0,3 г (0,79 ммоль, 1,0 экв.) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-хлоризохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины в 5 мл безводного ТГФ в атмосфере азота добавляют 64 мг (1,59 ммоль, 2,0 экв.) 6-% дисперсии гидрида натрия в минеральном масле, затем 180 мг (1,59 моль, 2,0 экв.) (1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанола. Смесь нагревают при 60°C в течение 8 ч, гасят 25 мл ледяной воды и экстрагируют 3×40 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-10% метанол в метиленхлориде) с получением 0,14 г (0,30 ммоль, 38%) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 87**). ЖХМС: m/z найдено 455,1/457,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,31 мин (Способ А); ^{1}H

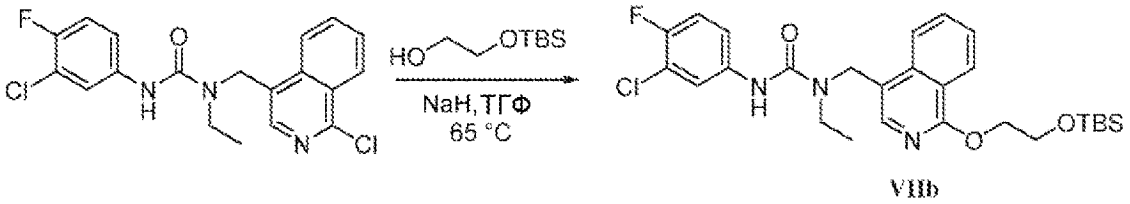
ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,80-7,85 (м, 2Н), 7,65 (т, 1Н), 7,46-7,51 (м, 1Н), 7,31 (т, 1Н), 5,53 (с, 2Н), 4,87 (с, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 2,89 (с, 3Н).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-(пиридин-2-илметокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение88)



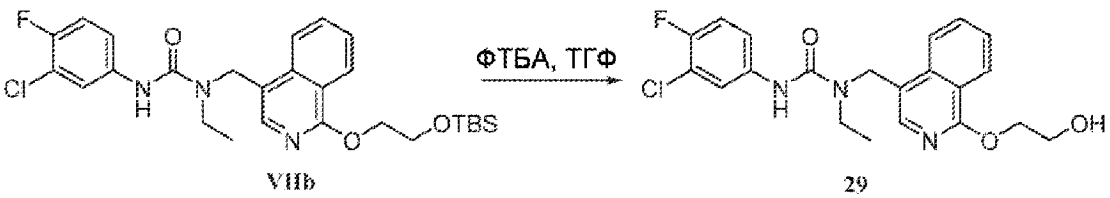
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-(пиридин-2-илметокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение88**) синтезируют по методике, описанной выше, из 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-хлоризохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины и пиридин-2-илметанола. ЖХМС: m/z найдено 451,1/453,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,00 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58-8,61 (м, 2Н), 8,36 (д, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,80-7,87 (м, 3Н), 7,69 (т, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,46-7,50 (м, 1Н), 7,28-7,37 (м, 2Н), 5,65 (с, 2Н), 4,87 (с, 2Н), 2,88 (с, 3Н).

1-((1-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)изохинолин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилмочевина (VIIb)



1-((1-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)изохинолин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилмочевину (**VIIb**) синтезируют по методике, описанной выше, из 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-хлоризохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины и 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-ола. ЖХМС: m/z найдено 532,5/534,5 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-(2-гидроксиэтокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение29)



К раствору 250 мг 1-((1-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)изохинолин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилмочевины (**VIIb**) в 4 мл ТГФ добавляют 2,5 мл (2,5 ммоль) 1М раствора фторида тетра-*н*-бутиламмония в ТГФ и перемешивают смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (С18, элюируя

линейным градиентом 0-50% [0,1% муравьиная кислота в воде]/ацетонитрил) с получением 45 мг 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-(2-гидроксиэтокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение29**). ЖХМС: m/z найдено 418,2/420,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,79-7,84 (м, 2H), 7,65 (т, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 4,95 (т, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,47 (т, 2H), 3,83 (кв, 2H), 3,29 (кв, 2H), 1,01 (т, 3H).

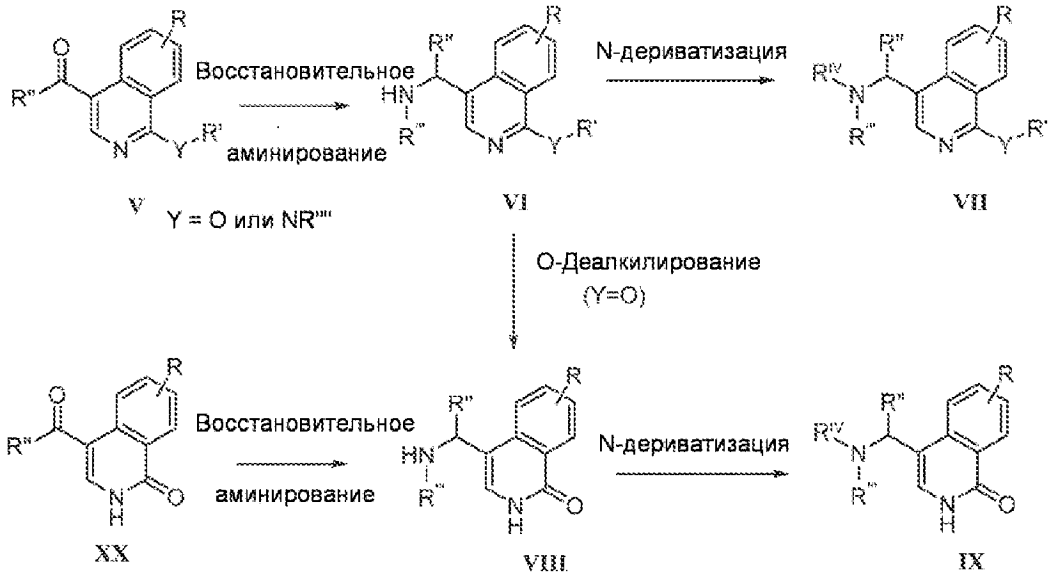
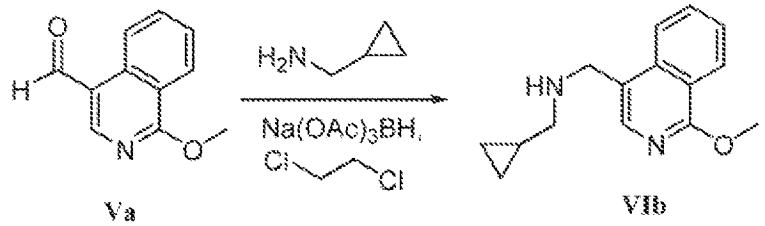


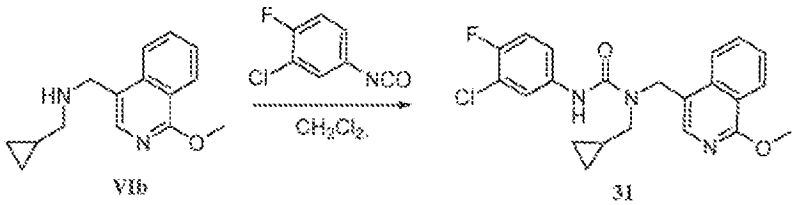
Схема 4.

1-Циклопропил-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)метанамин (VIb)



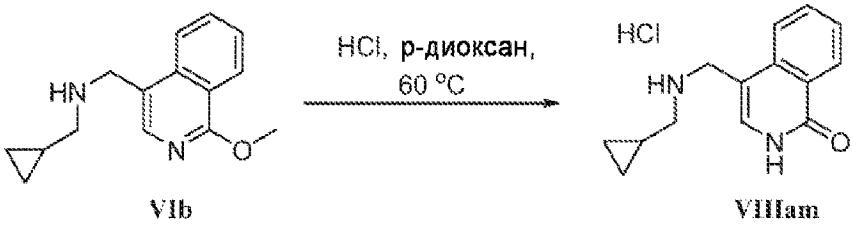
К раствору 0,10 г (0,52 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 3 мл 1,2-дихлорэтана добавляют 0,11 г (1,55 ммоль, 3,0 экв.) циклопропилметиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляют 0,33 г (1,55 ммоль, 3,0 экв.) твердого триацетоксиборгидрида натрия. Смесь затем энергично перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь затем разбавляют 5 мл метиленхлорида и 10 мл насыщенного раствора карбоната натрия и энергично перемешивают в течение еще 15 мин. Слои разделяют, и водную фазу экстрагируют 5 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, с получением 0,11 г неочищенного 1-циклопропил-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)метанамина (**VIb**) который применяют без дальнейшей очистки. ЖХМС: m/z найдено 243,2 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 31)



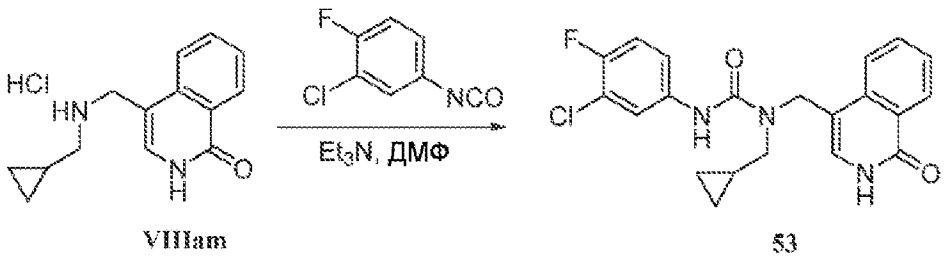
К раствору 0,11 г неочищенного N-(циклопропилметил)-1-(1-метокси-4-изохинолил)метанамина в 1,5 мл метиленхлорида добавляют 0,08 г (0,5 ммоль) 4-фтор-3-хлорфенилизоцианата и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией (элюируя линейным градиентом 10-35% этилацетата/гексана в течение 10 мин) с получением 0,15 г (0,37 ммоль, 71% из **Va**) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 31**). ЖХМС: m/z найдено 414,1/416,1 $[M+H]^+$, ВУ=6,33 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 1Н), 8,11-8,37 (м, 1Н), 7,94-8,07 (м, 1Н), 7,72-7,91 (м, 3Н), 7,63 (м, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 7,29 (т, 1Н), 4,96 (с, 2Н), 4,03 (д, 3Н), 3,18 (д, 2Н), 1,02 (тд, 1Н), 0,27-0,42 (м, 2Н), 0,07-0,23 (м, 2Н).

4-(((Циклопропилметил)амино)метил)изохинолин-1(2Н)-он гидрохлорид (VIIIam)



Раствор 0,25 г (1,03 ммоль, 1,0 экв.) 1-циклопропил-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)метанамина (**VIb**) в 3 мл 4 М раствора HCl в *н*-диоксане нагревают при 60°С в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 0,25 г (0,94 ммоль, 91%) 4-(((циклопропилметил)амино)метил)изохинолин-1(2Н)-она гидрохлорида (**VIIIam**). ЖХМС: m/z найдено 229,3 $[M+H]^+$.

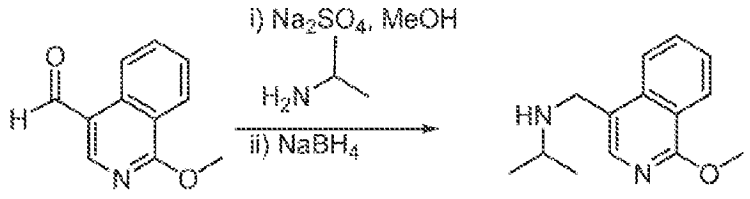
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 53)



3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 53**) синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(((циклопропилметил)амино)метил)изохинолин-1(2Н)-она гидрохлорида (**VIIIam**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 400,1/402,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,34 мин

(Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,24 (шс, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,72-7,81 (м, 3H), 7,45-7,54 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,20 (д, 2H), 1,01-1,07 (м, 1H), 0,36-0,42 (м, 2H), 0,17-0,22 (м, 2H).

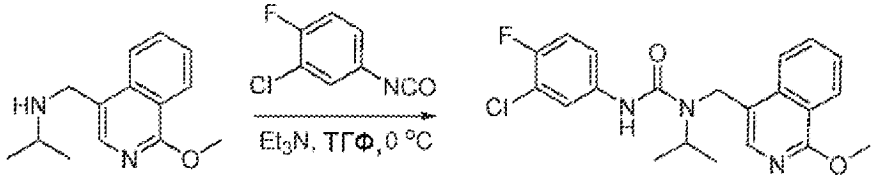
N-((1-Метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-2-амин (VIc)



Va VIc

К раствору 2,0 г (10,69 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 20 мл метанола при комнатной температуре добавляют 2 г твердого сульфата натрия и 2,6 мл (32,1 ммоль, 3,0 экв.) изопропиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и 0,61 г (16,0 ммоль, 1,5 экв.) боргидрида натрия добавляют порциями. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 16 ч и растворитель удаляют в вакууме. Остаток суспендируют в 100 мл ледяной воды и экстрагируют 3×80 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 80 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 1 г неочищенного N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-2-амина (**VIc**), который применяют без дальнейшей очистки. ЖХМС: m/z найдено 231,22 $[M+H]^+$.

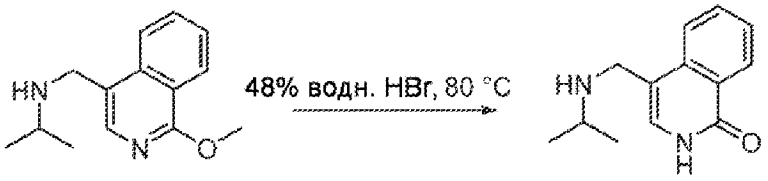
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 19)



VIc 19

К раствору 1 г неочищенного N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-2-амина (**VIc**) в 10 мл ТГФ при 0°C добавляют 1,2 мл (8,7 ммоль) триметиламина, затем 0,74 г (4,6 ммоль) 4-фтор-3-хлорфенилизоцианата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток повторно растворяют в 110 мл метиленхлорида. Органический раствор промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 19**); ЖХМС: m/z найдено 402,2/404,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,18 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,54 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,84 (т, 1H), 7,73-7,75 (м, 2H), 7,67 (т, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,53 (кв, 1H), 4,02 (с, 3H), 1,14 (д, 6H).

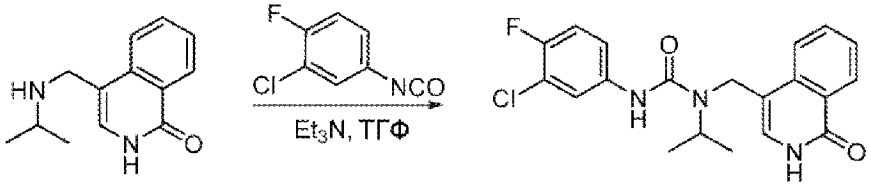
4-((Изопропиламино)метил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIc)



VIc VIIIc

Суспензию 0,5 г N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-2-амина (**VIc**) в 5 мл 48% водной бромистоводородной кислоты нагревают при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выпаривают при пониженном давлении с получением 0,55 г неочищенного 4-((изопропиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIc**), который применяют без дальнейшей очистки. ЖХМС: m/z найдено 217,19 $[M+H]^+$.

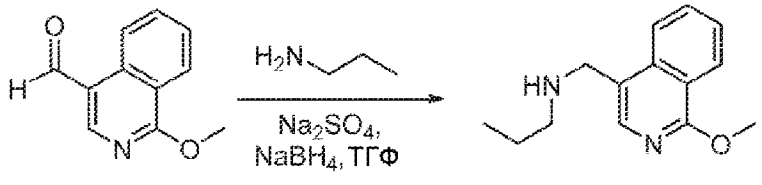
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 26)



VIIIc 26

К раствору 0,5 г неочищенного 4-((изопропиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIc**) в 10 мл безводного ТГФ при 0°C добавляют 0,64 мл (4,32 ммоль) триметиламина, затем 0,4 г (2,31 ммоль) 4-фтор-3-хлорфенилизоцианата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 4 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток повторно растворяют в 100 мл метиленхлорида. Органический раствор промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой с получением 0,18 г (0,46 ммоль, 21% из **VIc**) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 26**). ЖХМС: m/z найдено 388,1/390,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,04 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,13 (д, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,73-7,84 (м, 3H), 7,55 (т, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 6,78 (д, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,46-4,49 (м, 1H), 1,13 (д, 6H).

N-((1-Метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-1-амин (VIk)

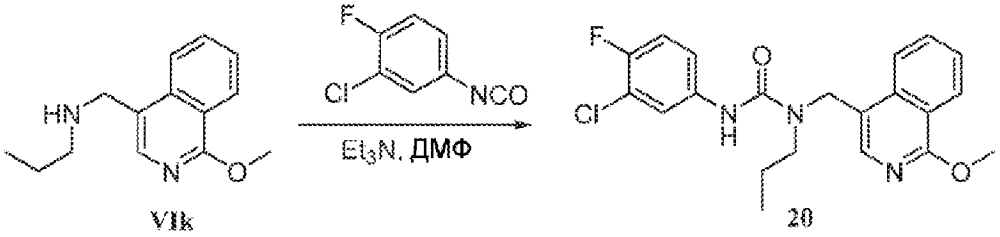


Va VIk

К раствору 3,8 г (20,3 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 40 мл метанола добавляют 1,7 г (30,5 ммоль, 1,5 экв.) *н*-пропиламина, затем 3,8 г сульфата натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и

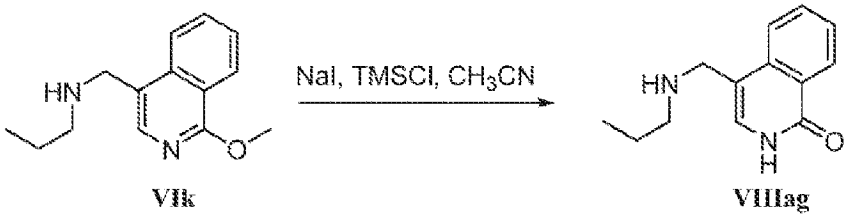
добавляют 0,76 г (20,3 ммоль, 1,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток ресуспендируют в 200 мл ледяной воды и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл воды, 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, с получением 3,8 г неочищенного N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-1-амина (**VIk**) который применяют без дальнейшей очистки. ЖХМС: m/z найдено 231,2 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевина (Соединение 20)



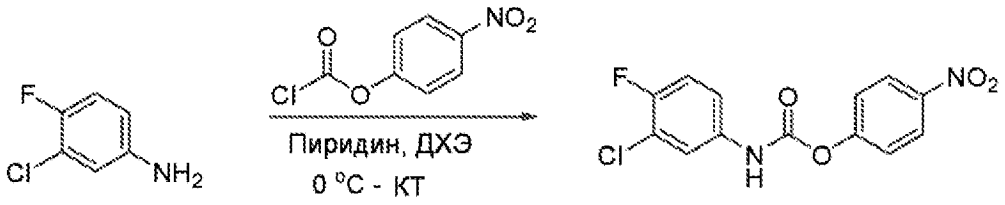
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевину (**Соединение 20**) синтезируют по методике, описанной выше, из N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-1-амина (**VIk**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 402,2/404,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,46 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,21-8,24 (д, 1H), 8,05-8,07 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,71-7,83 (м, 2H), 7,63-7,67 (т, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,28-7,33 (т, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,18-3,22 (м, 2H), 1,46-1,51 (м, 2H), 0,77-0,81 (т, 3H).

4-((Пропиламино)метил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIag)



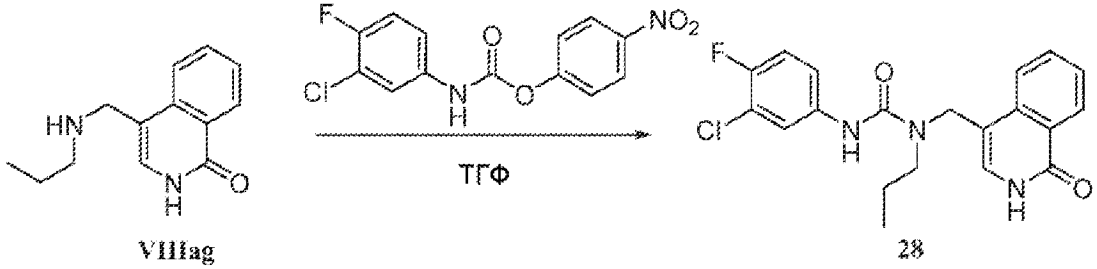
К раствору 1,0 г (4,35 ммоль, 1,0 экв.) N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-1-амина (**VIk**) в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавляют 1,9 г (13,04 ммоль, 3,0 экв.) йодида натрия, затем 2,3 г (21,7 ммоль, 5,0 экв.) хлорида триметилсилила, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток суспендируют в 100 мл воды и экстрагируют 3×80 мл 10% метанола в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают титрованием с диэтиловым эфиром с получением 0,5 г (2,31 ммоль, 53%) 4-((пропиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIag**), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,20-10,80 (шс, 1H), 8,43 (дд, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,72 (тд, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 2,69 (т, 2H), 1,56 (м, 2H), 0,94 (т, 3H).

4-Нитрофенил (3-хлор-4-фторфенил)карбамат



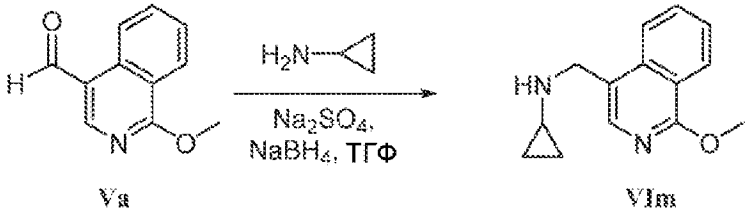
К раствору 3,0 г (20,6 ммоль, 1,0 экв.) 3-хлор-4-фторанилина в 30 мл 1,2-дихлорэтана при 0°С добавляют 4,8 г (61,8 ммоль, 3,0 экв.) пиридина, затем 5,0 г (24,7 ммоль, 1,2экв.) 4-нитрофенилхлорформиата.Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 5 ч. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток ресуспендируют в 20 мл холодной воды. Твердые вещества собирают фильтрацией и промывают 250 мл воды затем 125 мл этилацетата и сушат в высоком вакууме с получением 3,6 г (11,6 ммоль, 57%) 4-нитрофенил(3-хлор-4-фторфенил)карбамата, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,70 (с, 1H), 8,31-8,40 (д, 2H), 7,73-7,75 (д, 1H), 7,55-7,57 (д, 2H), 7,40-7,49 (дд, 2H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевина (Соединение 28)



К раствору 0,50 г (2,31 ммоль, 1,0 экв.) 4-((пропиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIag**) в 5 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке добавляют 1,0 г (3,47 ммоль, 1,5 экв.) 4-нитрофенил (3-хлор-4-фторфенил)карбамата. Сосуд герметично закрывают, и смесь нагревают при 80°С в течение 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением101 мг (0,26 ммоль, 11%) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины (**Соединение 28**). ЖХМС: m/z найдено 388,3/390,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,25 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,72-7,81 (м, 3H), 7,52 (д, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,11 (д, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,21 (т, 2H), 1,47 (м, 2H), 0,80 (т, 3H).

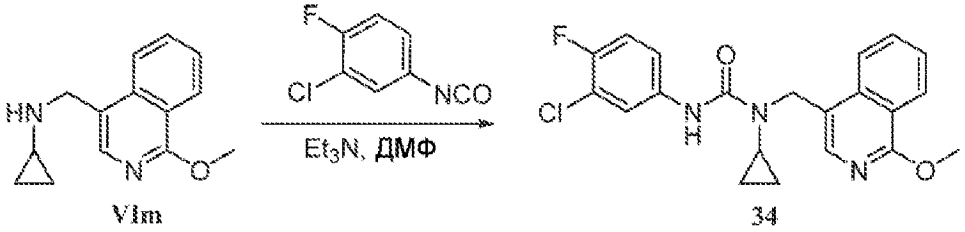
N-((1-Метоксиизохинолин-4-ил)метил)циклопропанамин (VIm)



К раствору 0,2 г (1,07 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 4 мл метанола добавляют 0,22 мл (3,21 ммоль, 3,0 экв.) циклопропиламина, затем 0,2 г сульфата натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и

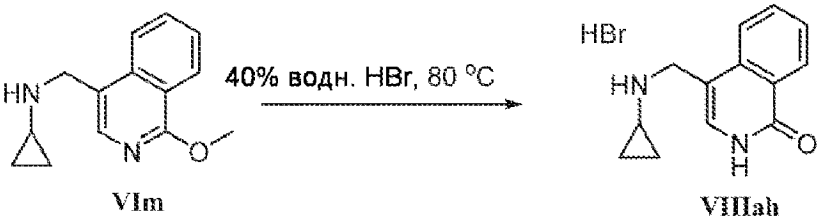
добавляют 0,08 г (2,13 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток ресуспендируют в 20 мл ледяной воды и экстрагируют 2×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,2 г N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)циклопропанамина (**VIm**). ЖХМС: m/z найдено 229,5 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 34)



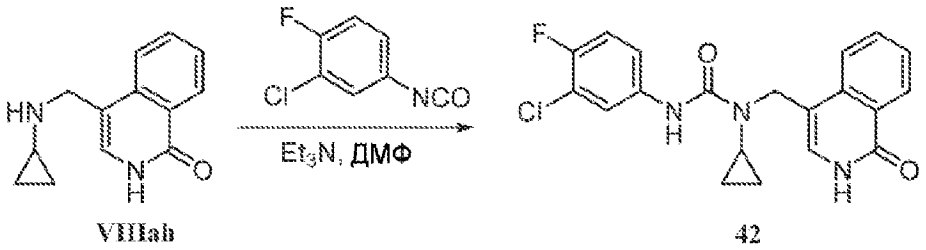
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 34**) синтезируют по методике, описанной выше, из N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)циклопропанамина (**VIm**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 400,2/402,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,40 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,79-7,85 (м, 2H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,29-7,35 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,27-2,33 (м, 1H), 0,83-0,92 (м, 4H).

4-((Циклопропиламино)метил)изохинолин-1(2H)-он гидробромид (VIIIah)



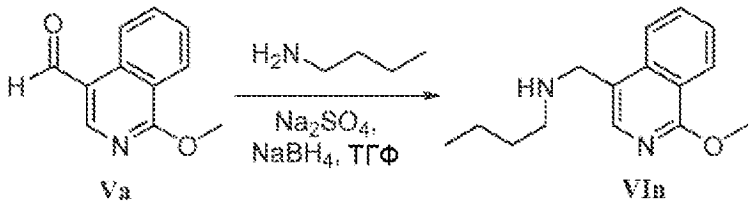
Раствор 0,5 г (2,19 ммоль, 1,0 экв.) N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)циклопропанамина (**VIm**) в 5 мл 40% водного HBr перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 20 мл диэтилового эфира и сушат в высоком вакууме с получением 0,3 г 4-((циклопропиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она гидробромида (**VIIIah**). ЖХМС: m/z найдено 215,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (шс, 2H), 8,27 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,53-7,60 (м, 2H), 4,42 (т, 2H), 2,09 (шс, 1H), 1,79 (с, 1H), 0,73-0,91 (м, 4H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 42)



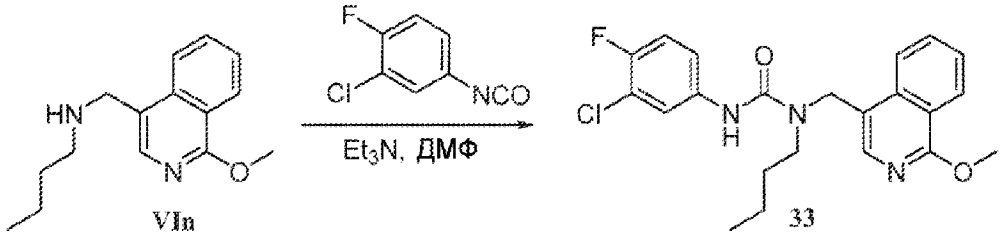
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 42**) синтезируют по методике, описанной выше, из 4-((циклопропиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она гидробромида (**VIIIah**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 386,2/388,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,13 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,28 (шд, 1H), 8,54 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,71-7,80 (м, 2H), 7,47-7,54 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 4,60 (с, 2H), 2,26-2,32 (м, 1H), 0,77-0,92 (м, 4H).

N-((1-Метоксиизохинолин-4-ил)метил)бутан-1-амин (VIn)



К раствору 0,5 г (2,67 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 5 мл метанола добавляют 0,49 г (8,02 ммоль, 3,0 экв.) *н*-бутиламина, затем 0,5 г сульфата натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и добавляют 0,30 г (8,02 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение еще 2 ч, и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток ресуспендируют в 50 мл ледяной воды и экстрагируют 2×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,56 г (2,27 ммоль, 85%) N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)бутан-1-амина (**VIn**). ЖХМС: m/z найдено 245,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,05 (с, 2H), 2,71 (т, 2H), 1,47-1,53 (м, 2H), 1,32-1,38 (м, 2H), 1,31 (шс, 1H), 0,92 (т, 3H).

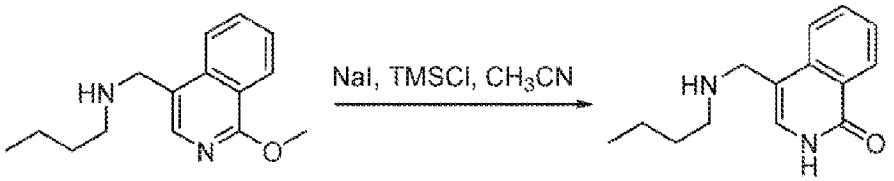
1-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 33)



1-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевину

(**Соединение 33**) синтезируют по методике, описанной выше, из N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)бутан-1-амина (**VIn**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 416,2/418,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,02 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (с, 1H), 8,21-8,24 (м, 1H), 8,05-8,06 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77-7,84 (м, 2H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,22-3,26 (м, 2H), 1,44-1,49 (м, 2H), 1,17-1,27 (м, 2H), 0,82 (т, 3H).

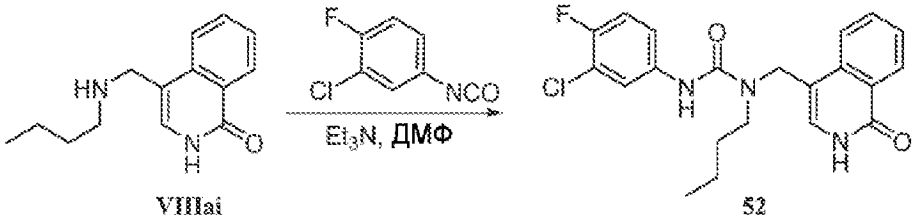
4-((Бутиламино)метил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIai)



VIn **VIIIai**

К раствору 0,55 г (2,25 ммоль, 1,0 экв.) N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)бутан-1-амина (**VIn**) в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавляют 1,22 г (11,3 ммоль, 5,0 экв.) хлорида триметилсилила, затем 1,0 г (6,76 ммоль, 3,0 экв.) йодида натрия, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляют 15 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×60 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают титрованием с диэтиловым эфиром с получением 0,45 г 4-((бутиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIai**). ЖХМС: m/z найдено 230,9 $[M+H]^+$.

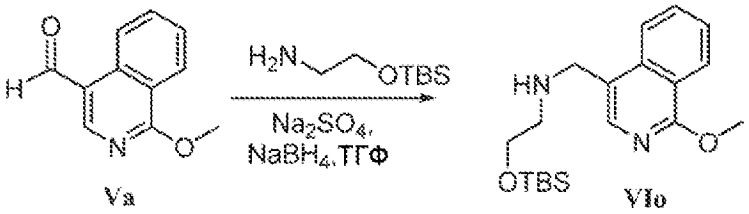
1-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 52)



VIIIai **52**

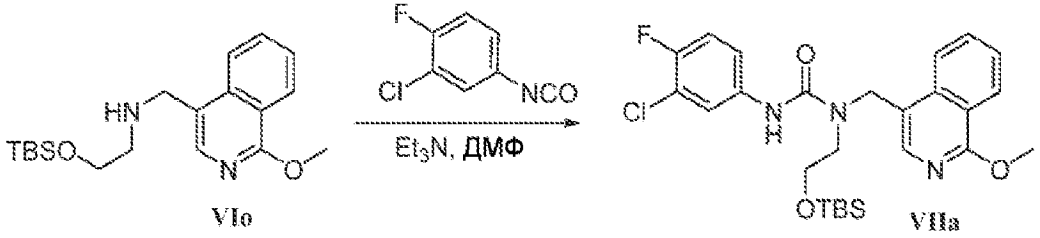
1-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 52**) синтезируют по методике, описанной выше, из 4-((бутиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIai**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 402,1/404,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,62 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (шс, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,72-7,80 (м, 3H), 7,47-7,54 (м, 2H), 7,30 (т, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,64 (с, 2H),3,24 (т, 2H), 1,39-1,48 (м, 2H), 1,16-1,27 (м, 2H), 0,82 (т, 3H).

2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этан-1-амин (VIo)



К раствору 0,4 г (2,13 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 5 мл метанола добавляют 1,2 г (6,38 ммоль, 3,0 экв.) 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амина, затем 0,4 г сульфата натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и добавляют 0,12 г (3,19 ммоль, 1,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 2 ч, и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток ресуспендируют в 50 мл ледяной воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл воды, 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-25% этилацетата/гексана) с получением 0,4 г (1,15 ммоль, 54%) 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этан-1-амина (**VIo**). ЖХМС: m/z найдено 347,3 $[M+H]^+$.

1-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (VIIa)



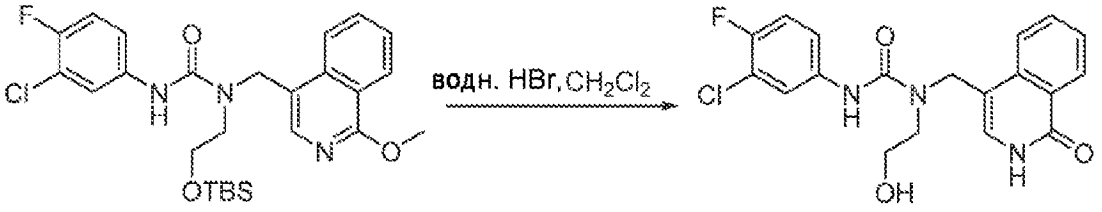
1-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**VIIa**) синтезируют по методике, описанной выше, из 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этан-1-амина (**VIo**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 518,3/520,3 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение21)

К раствору 300 мг 1-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**VIIa**) в 3 мл ТГФ добавляют

1,7 мл (1,74 ммоль, 3,0 экв.) 1 М раствора фторида тетрабутиламмония в ТГФ и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 40-70% этилацетата/гексана) с получением 75 мг (0,19 ммоль, 21% из **VIo**) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 21**). ЖХМС: m/z найдено 404,2/406,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,44 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,89 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,19-5,21 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,46 (кв, 2H), 3,33-3,39 (м, 2H).

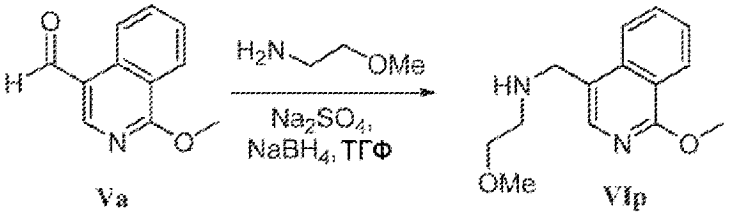
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение27)



VIIa 27

К раствору 300 мг 1-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**VIIa**) в 3 мл метиленхлорида добавляют 0,24 г (2,9 ммоль, 5,0 экв.) 47% водного HBr, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь затем разбавляют 100 мл этилацетата и промывают 50 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (элюируя линейным градиентом 10-40% [0,1% муравьиная кислота в воде]/ацетонитрил) с получением 0,036 г (0,09 ммоль, 11% из **VIo**) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 27**). ЖХМС: m/z найдено 390,2/392,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,39 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,28 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,74-7,81 (м, 3H), 7,52 (т, 1H), 7,35-7,36 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,12 (д, 1H), 5,19 (шс, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,44-3,47 (м, 2H), 3,32-3,37 (м, 2H).

2-Метокси-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этан-1-амин (VIp)

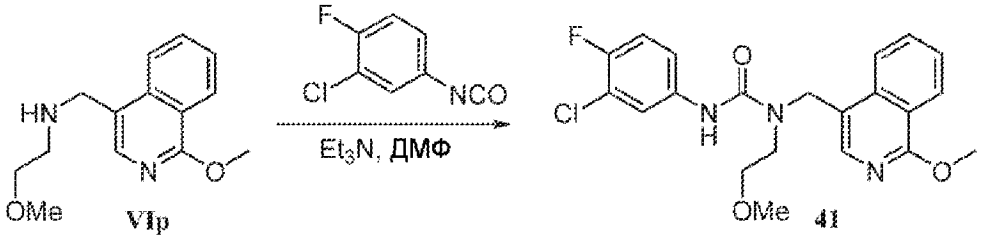


Va VIp

К раствору 1,0 г (5,3 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 10 мл метанола добавляют 1,19 г (15,9 ммоль, 3,0 экв.) 2-метоксиэтан-1-амина, затем 1,0 г сульфата натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и добавляют 0,47 г (12,7 ммоль, 2,4 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем перемешивают

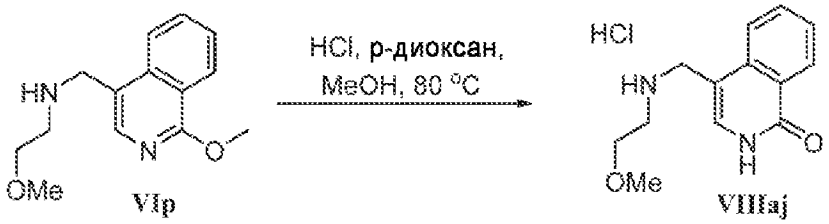
при комнатной температуре в течение еще 4 ч, и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток ресуспендируют в 50 мл ледяной воды и экстрагируют 2×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 1,2 г (4,9 ммоль, 91%) 2-метокси-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этан-1-амина (**VIp**). ЖХМС: m/z найдено 247,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,69-7,73 (m 1H), 7,51-7,56 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,08 (с, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,88 (т, 2H), 1,69 (шс, 1H)

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 41)



3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 41**) синтезируют по методике, описанной выше, из 2-метокси-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этан-1-амина (**VIp**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 418,2/420,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,36 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (шс, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,76-7,85 (м, 2H), 7,63-7,68 (м, 1H), 7,38-7,44 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,41-3,47 (м, 4H), 3,21 (с, 3H).

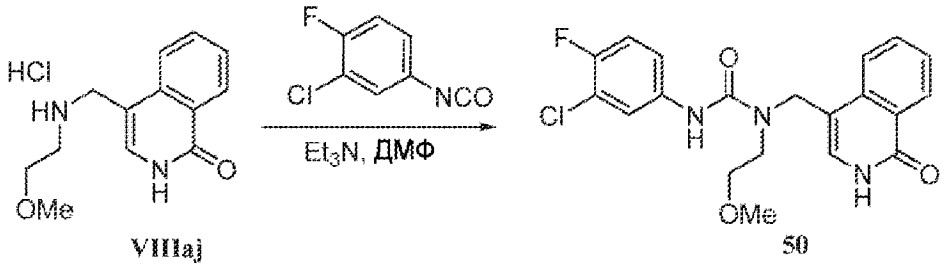
4-(((2-Метоксиэтил)амино)метил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид (VIIIaj)



К раствору 0,60 г (2,44 ммоль, 1,0 экв.) 2-метокси-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этан-1-амина (**VIp**) в 2,5 мл метанола в герметично закрытой пробирке добавляют 5 мл 4 М раствора HCl в *п*-диоксане. Сосуд герметично закрывают и смесь нагревают при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 0,55 г (2,0 ммоль, 84%) 4-(((2-метоксиэтил)амино)метил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIaj**). ЖХМС: m/z найдено 233,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,57 (шд, 1H), 8,89 (шс, 2H), 8,26 (д, 1H), 7,90-7,92 (м, 1H), 7,80-7,84 (м, 1H), 7,55-7,59 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 4,27-4,30 (м, 2H), 3,61-3,64 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,16-3,22 (м, 2H).

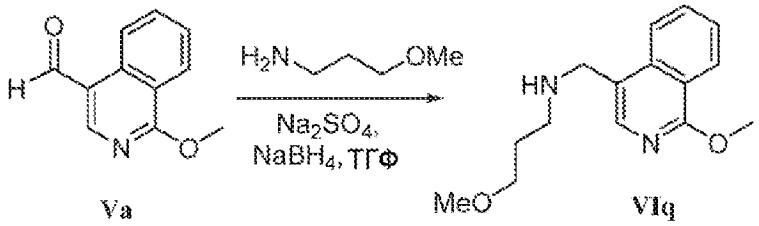
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-

4-ил)метил)мочевина (Соединение 50)



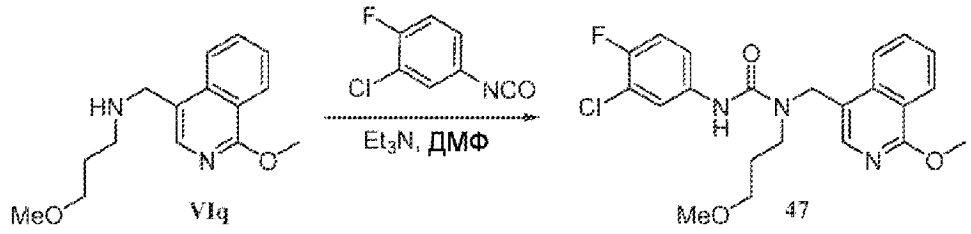
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 50**) синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(((2-метоксиэтил)амино)метил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIaj**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 404,1/406,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,15 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (д, 1H), 8,62 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,72-7,78 (м, 3H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,09 (д, 1H), 4,68 (д, 2H), 3,45-3,48 (м, 2H), 3,38-3,41 (м, 2H), 3,21 (с, 3H).

2-Метокси-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-1-амин (VIq)



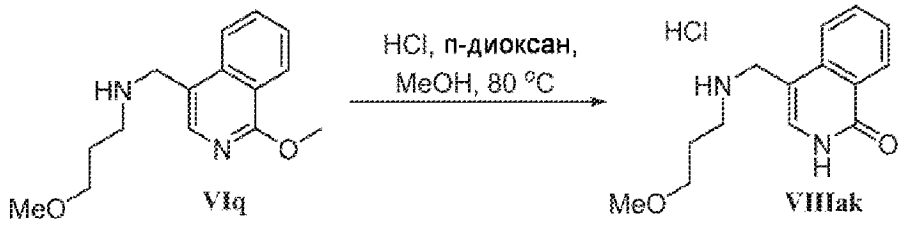
К раствору 1,0 г (5,3 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 20 мл метанола добавляют 1,42 г (3,21 ммоль, 3,0 экв.) 2-метоксипропан-1-амина, затем 1,0 г сульфата натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и добавляют 0,30 г (8,0 ммоль, 1,5 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение еще 4 ч, и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток ресуспендируют в 30 мл ледяной воды и экстрагируют 2×60 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 20 мл *н*-пентана с получением 1,1 г (4,2 ммоль, 79%) 2-метокси-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-1-амина (**VIq**). ЖХМС: m/z найдено 261,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (дд, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,51-7,56 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,06 (д, 2H), 3,44 (т, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,68 (шс, 1H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-(3-метоксипропил)мочевина(Соединение 47)



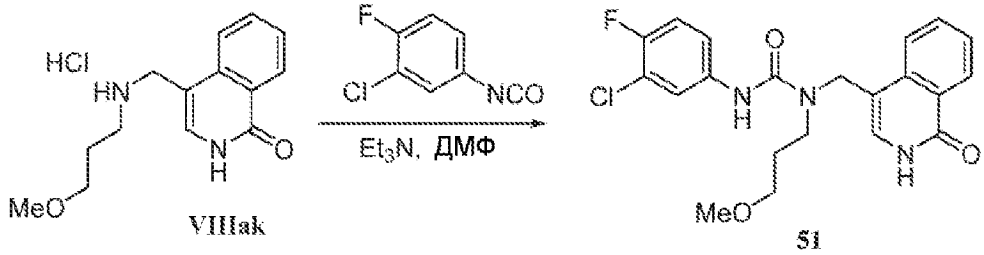
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-(3-метоксипропил)мочевину (**Соединение 47**) синтезируют по методике, описанной выше, из 2-метокси-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-1-амина (**VIq**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,52 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78-7,85 (м, 2H), 7,66 (т, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,06 (с, 3H),3,26-3,31 (м, 4H), 3,17 (с, 3H), 1,67-1,74 (м, 2H).

4-(((2-Метоксипропил)амино)метил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид (VIIIak)



К раствору 0,50 г (2,44 ммоль, 1,0 экв.) 2-метокси-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)пропан-1-амина (**VIq**) в 5 мл метанола в герметично закрытой пробирке добавляют 5 мл 4 М раствора HCl в р-диоксане. Сосуд герметично закрывают, и смесь нагревают при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл диэтилового эфира и сушат в высоком вакууме с получением 0,4 г (1,42 ммоль, 58%) 4-(((2-метоксипропил)амино)метил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIak**). ЖХМС: m/z найдено 247,5 $[M+H]^+$.

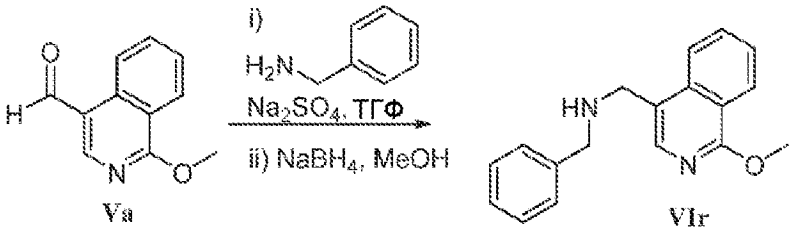
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксипропил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 51)



3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксипропил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 51**) синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(((2-метоксипропил)амино)метил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIak**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 418,2/420,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,15 мин

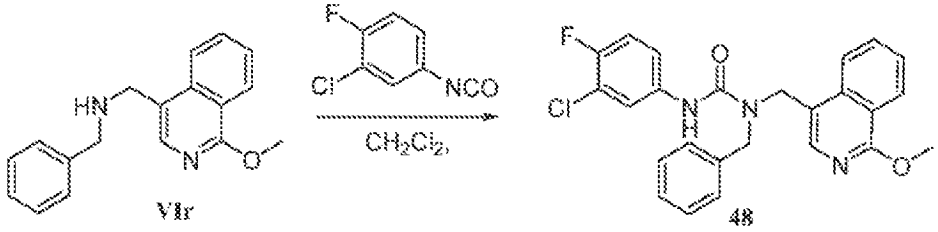
(Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (шд, 1H), 8,54 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,71-7,81 (м, 3H), 7,42-7,55 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,11 (д, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,26-3,31 (м, 4H), 3,17 (с, 3H), 1,65-1,72 (м, 2H).

N-Бензил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)метанамин (VIr)



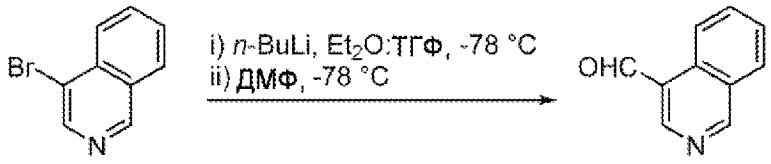
К раствору 0,05 г (0,27 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 3 мл 1,2-дихлорэтана добавляют 0,32 мкл (0,29 ммоль, 1,1 экв.) бензиламина и 0,05 г сульфата натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и затем добавляют к перемешиваемому раствору 0,039 г (1,03 ммоль, 3,8 экв.) боргидрида натрия в 1 мл метанола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, разбавляют 0,5 мл ацетона и перемешивают в течение еще 20 мин. Растворитель удаляют в вакууме и остаток разделяют между 5 мл этилацетата и 5 мл насыщ. раствора карбоната натрия. Слои разделяют, и водную фазу экстрагируют 5 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4). фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,07 г N-бензил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)метанамина (**VIr**). ЖХМС: m/z найдено 279,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,90 мин (Способ А).

1-Бензил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение 48)



1-Бензил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевину (**Соединение 48**) синтезируют по методике, описанной выше, из N-бензил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)метанамина (**VIr**) и 4-фтор-3-хлорфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 450,4,1/452,1 $[M+H]^+$, ВУ=6,11 мин (Способ А).

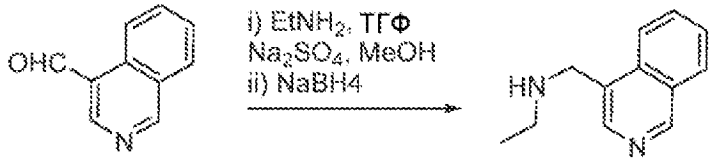
Изохинолин-4-карбальдегид



К раствору 5,0 г (24,0 ммоль, 1,0 экв.) 4-бромизохинолина в 100 мл 1:3 *об./об.* диэтилового эфира:ТГФ при -78°C в атмосфере азота добавляют 30 мл (48,1 ммоль, 2,0 экв.) 1,6 М раствора *н*-бутиллития в гексане. Смесь перемешивают при -78°C в течение 30

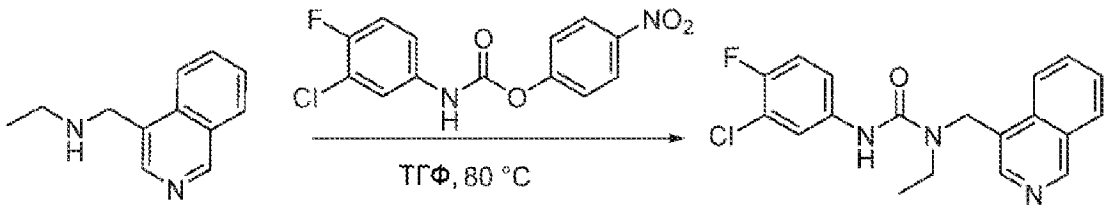
мин и добавляют 4,5 мл (60,1 ммоль, 2,5 экв.) ДМФ. Смесь перемешивают при -78°C в течение еще 30 мин, гасят 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония (50 мл) и экстрагируют 2×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 10-15% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 1,0 г (6,4 ммоль, 26%) изохинолин-4-карбальдегида. ЖХМС: m/z найдено 158,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,40 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,21 (д, 1H), 9,0 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,92 (т, 1H), 7,75 (т, 1H).

N-(Изохинолин-4-илметил)этанамин



К раствору 1,0 г (6,36 ммоль, 1,0 экв.) изохинолин-4-карбальдегида в 10 мл метанола добавляют 10 мл (20,0 ммоль, 3,1 экв.) 2М раствора этиламина в ТГФ, затем 1,0 г сульфата натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и добавляют 0,24 г (6,36 ммоль, 1,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 4 ч и затем разбавляют 30 мл ледяной воды. Смесь экстрагируют 3×70 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,8 г (4,30 ммоль, 67%) N-(изохинолин-4-илметил)этанамина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,18 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,77 (т, 1H), 7,61 (т, 1H), 4,20 (с, 2H), 2,80 (кв, 2H), 1,20 (т, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(изохинолин-4-илметил)мочевина (Соединение16)

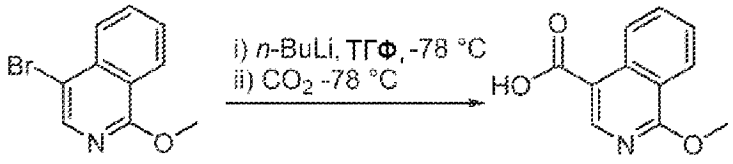


16

К перемешиваемому раствору 0,5 г (2,68 ммоль, 1,0 экв.) N-(изохинолин-4-илметил)этанамина в 10 мл безводного ТГФ, добавляют 0,83 г (2,68 ммоль, 1,0экв.) 4-нитрофенил-(3-хлор-4-фторфенил)карбамата и смесь нагревают при 80°C в течение 16 ч. Реакцию гасят 50 мл воды и экстрагируют 3×50 мл воды. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 20-30% этилацетата/гексана) с получением 0,14 г

(0,64 ммоль, 26%) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(изохинолин-4-илметил)мочевины (**Соединение 16**). ЖХМС: m/z найдено 358,2/360,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,86 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,27 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,79-7,87 (м, 2H), 7,72 (т, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,30 (т, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,33-3,39 (кв, 2H), 1,04 (т, 3H).

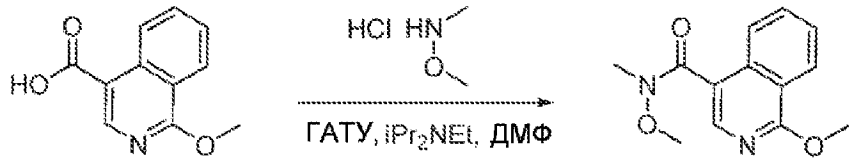
1-Метоксиизохинолин-4-карбоновая кислота (Vd)



IVa Vd

К раствору 10,0 г (42 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-1-метоксиизохинолина (**IVa**) в 600 мл безводного ТГФ при -78°C добавляют 52,5 мл (84 ммоль, 1,5 экв.) 1,6M раствора *n*-BuLi. Смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч и затем выливают на измельченный сухой лед и нагревают до комнатной температуры. Смесь разбавляют 1,5 L воды и подкисляют 10% раствором лимонной кислоты. Полученный осадок собирают фильтрацией и сушат в высоком вакууме с получением 5,3 г (26,1 ммоль, 61%) 1-метоксиизохинолин-4-карбоновой кислоты (**Vd**). ЖХМС: m/z найдено 204,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 13,02 (шс,1H), 8,93-8,95 (д, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,26-8,29 (д, 1H), 7,86-7,92 (дд, 1H), 7,67-7,72 (дд, 1H), 4,14 (с, 3H). Вышеописанную реакцию проводят множеством партий по 10 г с постоянным результатом.

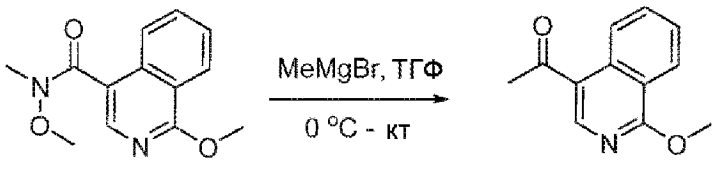
N,1-диметокси-N-метилизохинолин-4-карбоксамид (Ve)



Vd Ve

К раствору 10,6 г (52,2 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбоновой кислоты (**Vd**) в 50 мл безводного ДМФ добавляют 14 мл (156,6 ммоль, 3,0 экв.) N,N-диизопропилэтиламина, затем 3,81 г (78,3 ммоль, 1,5 экв.) N,O-диметилгидроксиламин и 14,9 г (78,3 ммоль, 1,5 экв.) ГАТУ и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-20% этилацетата/гексана) с получением 9,0 г (36,6 ммоль, 70%) N-1-диметокси-N-метилизохинолин-4-карбоксамида (**Ve**). ЖХМС: m/z найдено 247,05 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,29 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,71 (дд,1H), 7,57 (дд, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,42 (с, 3H).

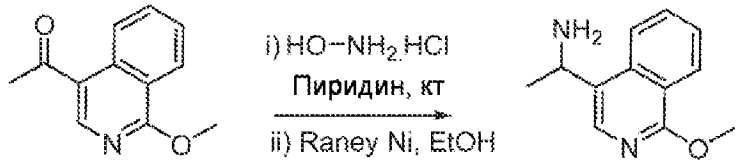
1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-он (Vf)



Ve Vf

К раствору 9,0 г (36,6 ммоль, 1,0 экв.) N-1-диметокси-N-метилизохинолин-4-карбоксамида (**Ve**) в 90 мл безводного ТГФ при 0°С добавляют 60,9 мл (182,9 ммоль, 5 экв.) 3,0 М раствора бромида метилмагния в ТГФ. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Реакцию медленно гасят 750 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагируют 3×250 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 250 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с *н*-пентана с получением 6,7 г (27,2 ммоль, 91%) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**). ЖХМС: m/z найдено 202,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9,03 (д, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 4,20 (с, 3H), 2,71 (с, 3H).

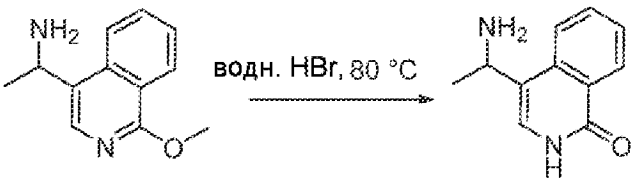
(1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)этанамин (VId)



Vf VId

К раствору 2,4 г (11,9 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 24 мл пиридина добавляют 1,64 г (23,7 ммоль, 2,0 экв.) гидрохлорида гидроксиламина и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток растирают с *н*-пентаном с получением 1,2 г 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она оксима. ЖХМС: m/z найдено 217,3 $[M+H]^+$.Остаток повторно растворяют в 10 мл этанола и добавляют 1,0 г влажного Raney-Ni. Смесь затем перемешивают в атмосфере водорода (1 атм.) при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 2×10 мл этанола. Растворитель удаляют в вакууме с получением 0,7 г рацемического 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этанамина (**VId**), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,30 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,54 (т, 1H), 4,72 (кв, 1H), 4,12 (с, 3H), 1,57 (д, 3H).

4-(1-Аминоэтил)изохинолин-1(2H)-он (VIIId)

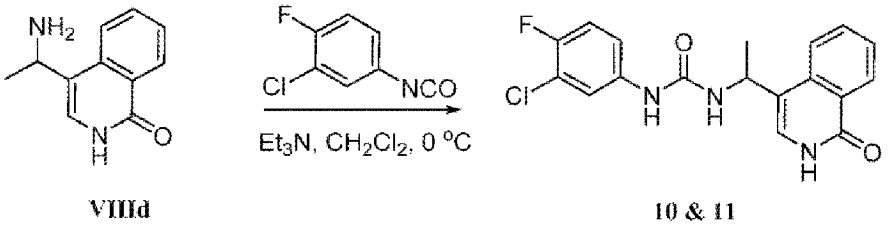


VId VIIId

Раствор 0,5 г (2,47 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина

(**VId**) в 5 мл 47% водного HBr нагревают при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток сушат в высоком вакууме с получением 0,5 г 4-(1-аминоэтил)изохинолин-1(2H)-она (**VIId**).

1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 10 и 11)



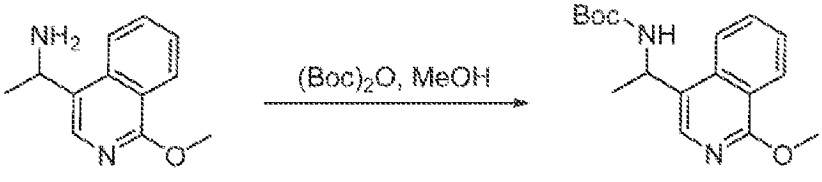
VIId 10 & 11

К раствору 0,5 г (2,65 ммоль, 1,0 экв.) рацемического 4-(1-аминоэтил)изохинолин-1(2H)-она (**VIId**) в 20 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 1,9 мл (13,2 ммоль, 3,0 экв.) триэтиламина, затем 0,27 г (1,59 ммоль, 0,6 экв.) 4-фтор-3-хлорфенилизоцианата. Смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 1 ч и растворитель удаляют в вакууме. Остаток повторно растворяют в 50 мл метиленхлорида и промывают 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают растиранием с *н*-пентаном с получением 0,51 г (1,42 ммоль, 53%) рацемической 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 360,1/362,1 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ - Waters SFC-200, Колонка - Chiralpak IC (30×250 мм), 5μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 10**), 92 мг получают. ЖХМС: m/z найдено 360,2/362,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,72 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,25 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,76-7,79 (м, 3H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 5,17 (т, 1H), 1,47 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ, ВУ=2,18 мин, Колонка: Chiralpak IC (150×4,6 мм) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 г/мин.

1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 11**), 93 мг получают. ЖХМС: m/z найдено 360,2/362,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,72 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,22 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,76-7,79 (м, 3H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 5,17 (т, 1H), 1,47 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ, ВУ=3,15 мин, Колонка: Chiralpak IC (150×4,6 мм) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 г/мин.

***трет*-Бутил (1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)карбамат (VIe)**



VId VIe

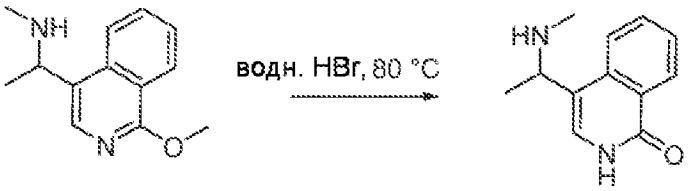
К раствору 0,5 г (2,46 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**VId**) в 5 мл метанола добавляют 0,54 г (2,46 ммоль, 1,0 экв.) ди-*трет*-бутилдикарбоната и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток повторно растворяют в 50 мл этилацетата. Органический раствор промывают 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,40 г (1,32 ммоль, 54%) *трет*-бутил (1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)карбамата (**VIe**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,29 (д, 1H), 7,97-8,01 (м, 2H), 7,72 (т, 1H), 7,56 (т, 1H), 5,41 (шс, 1H), 4,75-4,80 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 1,63 (д, 3H), 1,44 (с, 9H).

1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)-N-метилэтан-1-амин (VIf)

VIe VIf

К раствору 0,40 г (1,32 ммоль, 1,0 экв.) *трет*-бутил (1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)карбамата (**VIe**) в 10 мл ТГФ при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,2 г (5,28 ммоль, 4,0 экв.) алюмогидрида лития. Реакционную смесь затем нагревают до 50°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до 0°C и медленно гасят водным раствором сульфата натрия и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 2×10 мл ТГФ, и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,20 г (0,92 ммоль, 70%) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-N-метилэтан-1-амина (**VIf**). ЖХМС: m/z найдено 186,0 $[M\text{-}NHMe]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,30 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,53 (т, 1H), 4,26 (кв, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,52 (д, 3H).

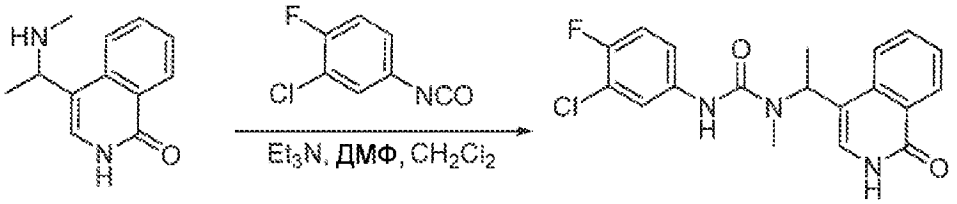
4-(1-(Метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIf)



VIf VIIIf

Раствор 0,20 г (0,92 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-N-метилэтан-1-амина (**VIf**) в 2,5 мл 47% водной бромистоводородной кислоты нагревают при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выпаривают досуха с получением 0,35 г неочищенного 4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-онгидробромида (**VIIIf**). ЖХМС: m/z найдено 172,16 $[M\text{-}NHMe]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 12, 13 и 14)

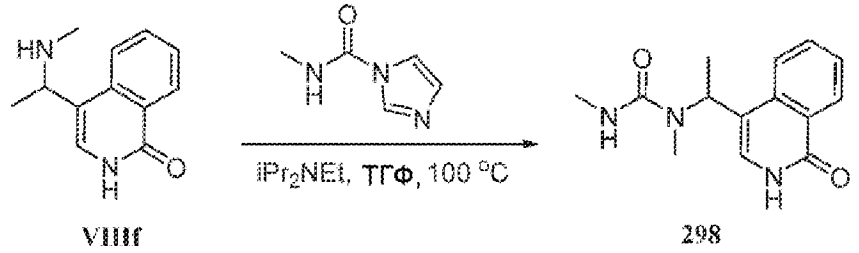


К раствору 0,35 г неочищенного 4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидробромида (**VIIIf**) в 10 мл 1:1 (*об./об.*) метиленхлорид:ДМФ при 0°C добавляют 1,2 мл (8,7 ммоль) триэтиламина затем 0,30 г (1,73 ммоль) 4-фтор-3-хлорфенилизоцианата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток повторно растворяют в 100 мл этилацетата. Органический раствор промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 90 мг рацемического 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины (**Соединение 12**). ЖХМС: m/z найдено 374,1/376,1 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка Chiralcel OD-H (21×250 мм), 5 μ, 85% CO_2:MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 13**). ЖХМС: m/z найдено 374,2/376,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,83 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,45 (шс, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,85 (кв, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ, ВУ=4,13 мин, Колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм) 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 14**). ЖХМС: m/z найдено 374,2/376,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,83 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,45 (шс, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,69-7,73 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,85 (кв, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ, ВУ=5,58 мин, Колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм) 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 г/мин.

1,3-диметил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 298)



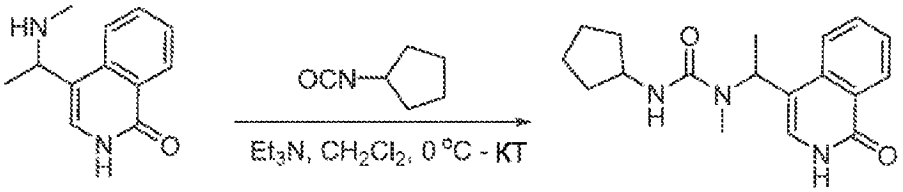
К раствору 0,3 г (1,48 ммоль, 1,0 экв.) 4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIf**) в 3 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 0,8 мл (4,45 ммоль, 3,0 экв.) N,N-диизопропилэтиламина, затем 0,28 г (2,22 ммоль, 1,5 экв.) N-

метил-1H-имидазол-1-карбоксамида, и смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 20 мл ледяной воды и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 80 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 120 мг (0,46 ммоль, 31%) рацемической 1,3-диметил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 260,0 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка Chiralcel OD-H (21×250 мм), 5 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

1,3-диметил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 298**). ЖХМС: m/z найдено 260,2 $[M+H]^+$, ВУ=1,64 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (шс, 1H), 8,21-8,23 (м, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,22 (м, 1H), 5,75-5,80 (м, 1H), 2,65 (д, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,32 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ, ВУ=2,98 мин, Колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм) 5 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 г/мин.

1,3-диметил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II. ЖХМС: m/z найдено 260,2 $[M+H]^+$, ВУ=1,64 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (шс, 1H), 8,21-8,23 (м, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,22 (м, 1H), 5,75-5,80 (м, 1H), 2,65 (д, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,32 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ, ВУ=4,28 мин, Колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм) 5 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 г/мин.

3-Циклопентил-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 299)



VIIIf 299

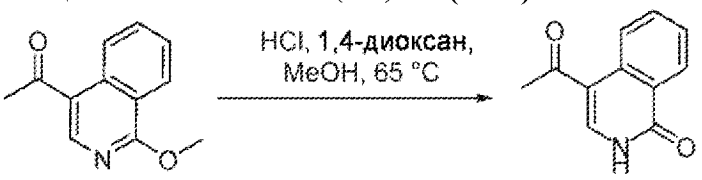
Рацемическую 3-циклопентил-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(метиламино)этил) изохинолин-1(2H)-она (**VIIIf**) и циклопентилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка Chiralcel OX-H (21×250 мм), 5 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-Циклопентил-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 299**). ЖХМС: m/z найдено 314,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,11 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (шс, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 5,95 (шд, 1H), 5,75-5,80 (м, 1H), 3,98-4,05 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,79-1,89 (м, 2H), 1,57-1,66 (м, 2H), 1,34-1,51 (м, 4H), 1,33 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ, ВУ=3,18 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (150×4,6 мм) 3 μ,

70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 г/мин.

3-Циклопентил-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II. ЖХМС: m/z найдено 314,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,11 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (шс, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 5,95 (шд, 1H), 5,75-5,80 (м, 1H), 3,98-4,05 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,79-1,89 (м, 2H), 1,57-1,66 (м, 2H), 1,34-1,51 (м, 4H), 1,33 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ, ВУ=6,07 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (150×4,6 мм) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 г/мин.

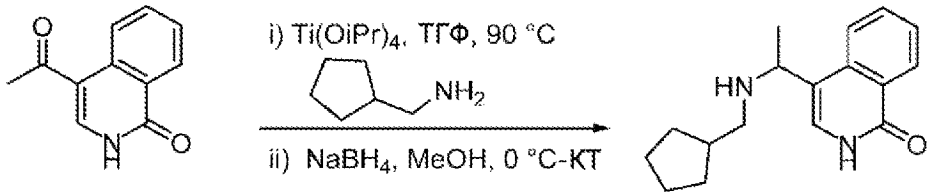
4-Ацетилизохинолин-1(2H)-он (XXa)



Vf **XXa**

К раствору 3,0 г (14,92 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 30 мл метанола в атмосфере азота добавляют 15мл 4 М раствора HCl в 1,4-диоксане. Смесь затем нагревают при 70°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с диэтиловым эфиром и сушат в высоком вакууме с получением 2,2 г (11,76 ммоль, 78%) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**). ЖХМС: m/z найдено 188,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,00 (шс, 1H), 8,91 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,55 (т, 1H), 2,53 (с, 3H).

4-(1-((Циклопентилметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIb)

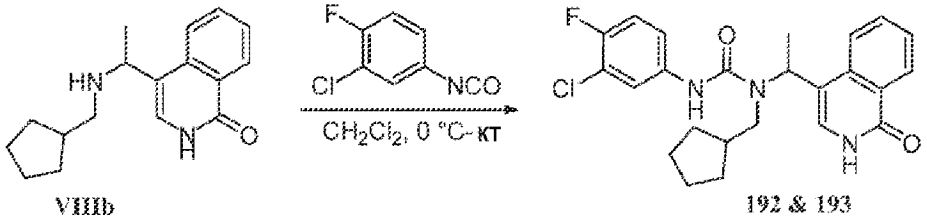


XXa **VIIIb**

К раствору 0,5 г (2,67 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл изопропоксида титана (IV) в атмосфере азота добавляют раствор 0,4 г (4,01 ммоль 1,5 экв.) циклопентилметанамина в 5 мл безводного ТГФ и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем охлаждают до 0°C.Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,20 г (5,34 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и двухфазную смесь экстрагируют 2×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,6 г (2,21 ммоль, 82%) 4-(1-((циклопентилметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIb**). ЖХМС: m/z найдено 271,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,16 (шс, 1H), 8,21-8,25 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,15 (д,

1H), 3,99-4,03 (м, 1H), 2,40-2,43 (м, 1H), 2,29-2,33 (м, 1H),1,87-1,96 (м, 2H), 1,39-1,71 (м, 6H), 1,32 (д, 3H), 1,12-1,19 (м, 2H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 192 и 193)



VIIIb 192 & 193

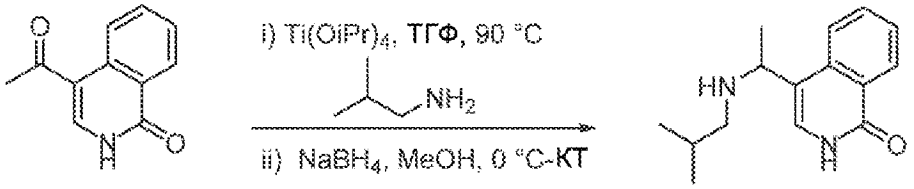
К перемешиваемому раствору 0,6 г (2,21 ммоль, 1,0 экв.) 4-(1-((циклопентилметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIb**) в 6 мл метиленхлорида при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,27 мл (2,22 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют 10 мл воды и экстрагируют 2×20 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток повторно растворяют в 5 мл метанола и добавляют 0,61 г (4,44 ммоль, 2,0 экв.) карбоната калия. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме, и остаток суспендируют в 10 мл воды и экстрагируют 2×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-5% метанол в метиленхлориде) с получением 0,30 г (0,68 ммоль, 31%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 442,39 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка Lux Cellulose-2 (30x 250 мм) 5μ,70% CO_2:MeOH, Скорость потока 70 г/мин с получением 92 мг и 89 мг разделенных энантиомеров.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 192**). ЖХМС: m/z найдено 442,3/444,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,72 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,39 (шс, 1H), 8,45 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,84-7,73 (м, 3H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,81-5,84 (м, 1H), 2,99-3,11 (м, 2H), 1,64-1,69 (м, 1H), 1,46 (д, 3H), 1,33-1,42 (м, 2H), 0,99-1,29 (м, 5H), 0,66-0,72 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,07 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 193**). ЖХМС: m/z найдено 442,3/444,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,66 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,39 (шс, 1H), 8,45 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,84-7,73 (м, 3H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,81-5,84 (м, 1H), 2,99-3,11 (м, 2H), 1,64-1,69 (м, 1H), 1,46 (д, 3H), 1,33-1,42 (м, 2H), 0,99-1,29 (м, 5H), 0,66-0,72 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ =11,35 мин,

Колонка: Lux Cellulose-2 (250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

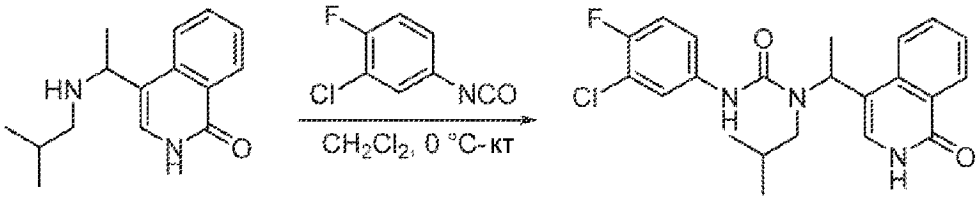
4-(1-(Изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIe)



XXa VIIIe

К раствору 0,2 г (1,06 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,12 г (1,6 ммоль, 1,5 экв.) изобутиламин затем 2 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают до 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь затем разбавляют 2 мл метанола и 0,08 г (2,13 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия добавляют. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата, и двухфазную смесь экстрагируют 2×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,25 г (1,02 ммоль, 96%) 4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIe**). ЖХМС: m/z найдено 245,1/247,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,09 (шс, 1H), 8,22-8,25 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,68-7,74 (м, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 3,99-4,06 (м, 2H), 2,31-2,37 (м, 1H), 2,16-2,22 (м, 1H), 1,58-1,69 (м, 1H), 1,33 (д, 3H), 0,82-0,87 (м, 6H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 135, 143 и 144)



VIIIe 135, 143 & 144

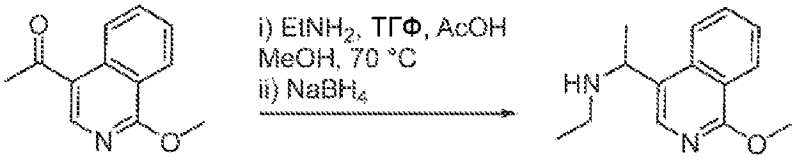
К перемешиваемому раствору 0,25 г (1,02 ммоль, 1,0 экв.) рацемического 4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIe**) в 10 мл метиленхлорида при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,18 г (1,02 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют 10 мл воды и экстрагируют 2×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают растиранием с 25 мл метил *трет*-бутилового эфира с получением 0,37 г (0,85 ммоль, 83%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины (**Соединение 135**). ЖХМС: m/z найдено 416,1/418,1 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80),

Колонка Lux Cellulose-2 (30x 250 мм) 5μ,65% CO_2:MeOH, Скорость потока 70 г/мин с получением 86 мг и 90 мг разделенных энантиомеров.

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 143**). ЖХМС: m/z найдено 416,3/418,3 $[M+H]^+$; ВУ=6,91 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,40 (шд, 1H), 8,40 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,73-7,83 (м, 3H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,83-5,88 (м, 1H), 2,89-2,93 (м, 2H), 1,47 (д, 3H), 1,32-1,38 (м, 1H), 0,61 (д, 3H), 0,48 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,09 мин, Колонка: CHIRALCEL OZ-3 (150 мм x4,6 мм) 3мкм; 60% CO_2:MeOH); Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 144**). ЖХМС: m/z найдено 416,3/418,3 $[M+H]^+$; ВУ=6,91 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,40 (шд, 1H), 8,40 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,73-7,83 (м, 3H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,83-5,88 (м, 1H), 2,89-2,93 (м, 2H), 1,47 (д, 3H), 1,32-1,38 (м, 1H), 0,61 (д, 3H), 0,48 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,49 мин, Колонка: CHIRALCEL OZ-3 (150 мм x4,6 мм) 3 мкм; 60% CO_2:MeOH); Скорость потока=3,0 г/мин.

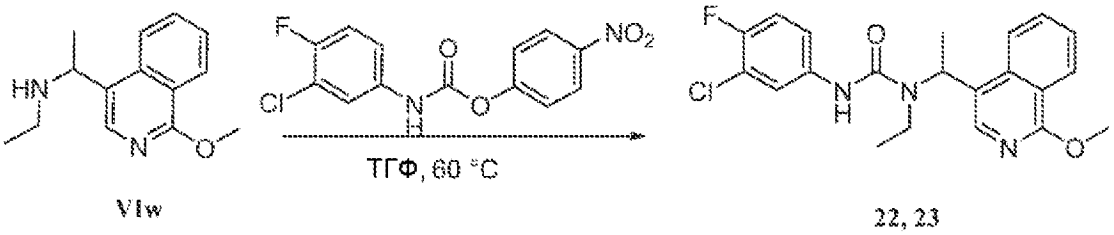
N-Этил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амин (VIw)



Vf VIw

К раствору 1,2 г (6,0 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 12 мл метанола в герметично закрытой пробирке добавляют 15 мл (30,0 ммоль, 5,0 экв.) 2М раствора этиламина в ТГФ, затем 0,06 мл (1,19 ммоль, 0,2 экв.) уксусной кислоты. Смесь затем нагревают при 70°C в течение 24 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры добавляют 0,43 г (11,9 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Перемешивание продолжают в течение еще 2 ч, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток разбавляют 70 мл ледяной воды и экстрагируют 3×70 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (нейтральный оксид алюминия, элюируя линейным градиентом 0-10% этилацетата/гексана) с получением 0,78 г (3,39 ммоль, 57%) N-этил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIw**). ЖХМС: m/z найдено 231,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,54 (т, 1H), 4,41 (кв, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,64 (кв, 2H), 1,53 (д, 3H), 1,12 (т, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 22 и 23)



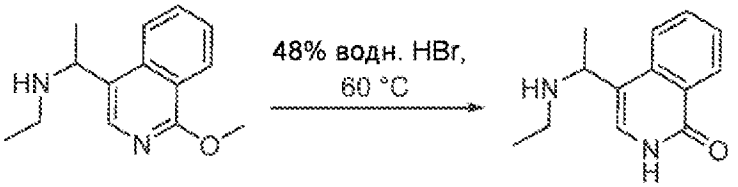
VIw 22, 23

К раствору 0,7 г (3,04 ммоль, 1,0 экв.) N-этил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIw**) в 7 мл безводного ТГФ добавляют 0,94 г (6,08 ммоль, 2,0 экв.) 4-нитрофенил (3-хлор-4-фторфенил)карбамата и смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток повторно растворяют в100 мл этилацетата и промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 0,39 г (0,98 ммоль, 32%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 402,2/404,2 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5μ, 85% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин с получением 110 мг и 105 мг разделенных энантиомеров.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 22**). ЖХМС: m/z найдено 402,2/401,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,34 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,39 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,15 (кв, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,11-3,16 (м, 2H), 1,60 (д, 3H), 0,55 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,78 мин, Колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 23**). ЖХМС: m/z найдено 402,2/401,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,34 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,39 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,15 (кв, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,11-3,16 (м, 2H), 1,60 (д, 3H), 0,55 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,84 мин, Колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-(Этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIaq)

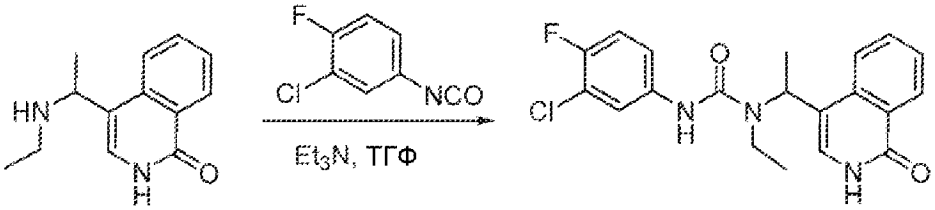


VIw VIIIaq

Раствор 0,78 г (3,39 ммоль, 1,0 экв.) N-этил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIw**) в 8 мл 48% водного HBr нагревают при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят 200 мл насыщенным раствором бикарбоната

натрия и экстрагируют 3×75 мл 10% метанола в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают растиранием с *н*-пентаном и диэтилового эфира с получением 0,68 г (3,15 ммоль, 92%) 4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIaq**). ЖХМС: m/z найдено 217,2 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,05 (кв, 1H), 2,42-2,47 (м, 2H), 1,92 (шс, 1H), 1,31 (д, 3H), 1,01 (т, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 24 и 25)



VIIIaq 24, 25

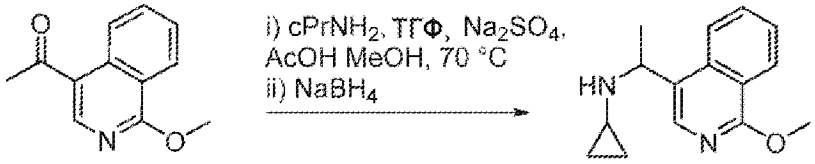
К раствору 0,55 г (2,55 ммоль, 1,0 экв.) 4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIaq**) в 10 мл ТГФ при 0°C добавляют 0,7 мл (5,09 ммоль, 2,0 экв.) триэтиламина затем 0,43 г (2,55 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток повторно растворяют в 100 мл этилацетата, промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (C-18 колонка, элюируя линейным градиентом 10-40% [0,1% муравьиная кислота в воде]/ацетонитрил) с получением0,33 г (0,84 ммоль, 33%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 388,2 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 65% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин с получением 110 мг и 93 мг разделенных энантиомеров.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 24**). ЖХМС: m/z найдено 388,2/390,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,05 мин (Способ: А); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,41 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,71-7,74 (м, 2H), 7,48-7,56 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,87 (кв, 1H), 3,10-3,17 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 0,66 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,74 мин, Колонка: Chiralcel OD-H(250×4,6 мм), 5 μ, 65% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 25**). ЖХМС: m/z найдено 388,2/390,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,06 мин (Способ: А); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,41 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,71-7,74 (м, 2H), 7,48-7,56 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,87 (кв, 1H), 3,10-3,17 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 0,66 (т, 3H); Хиральная аналитическая

СЖХ: ВУ=3,91 мин, Колонка: Chiralcel OD-H(250×4,6 мм), 5 μ, 65% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

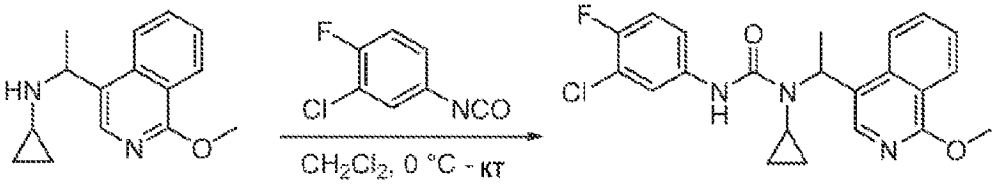
N-(1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)этил)циклопропанамин (VIx)



Vf VIx

К раствору 0,2 г (1,0 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 5 мл метанола в герметично закрытой пробирке добавляют 0,17 г (3,0 ммоль, 3,0 экв.) циклопропил амина, затем 0,01 мл (0,2 ммоль, 0,2 экв.) уксусной кислоты и 0,2 г сульфата натрия. Смесь затем нагревают при 50°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 0,08 г (2,0 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Перемешивание продолжают в течение еще 30 мин и растворитель удаляют в вакууме. Остаток разбавляют 20 мл ледяной воды и экстрагируют 3x 40 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,2 г (0,82 ммоль, 82%) N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)циклопропанамина (**VIx**). ЖХМС: m/z найдено 243,5 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 4,46-4,51 (кв, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,09-2,14 (м, 1H), 1,68 (шс, 1H), 1,55 (д, 3H), 0,30-0,41 (м, 4H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 56 и 57)



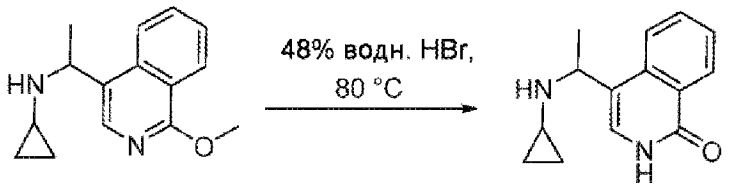
VIx 56, 57

К перемешиваемому раствору 0,2 г (0,82 ммоль, 1,0 экв.) N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)циклопропанамина (**VIx**) в 5 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 0,14 г (0,82 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (Колонка: REVELERIS® C18, элюируя линейным градиентом 10-70% [0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле]/[0,1% муравьиная кислота в воде]) с получением 0,64 г (0,64 ммоль, 77%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 414,5/416,5 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм) 5μ, 85% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин с получением 40 мг и 69 мг разделенных энантиомеров.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 56**). ЖХМС: m/z найдено 414,2/416,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,61 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,51 (шс, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,87-7,92 (дд, 2Н), 7,79-7,85 (м, 1Н), 7,60-7,66 (м, 1Н), 7,52-7,57 (м, 1Н), 7,33 (т, 1Н), 5,94 (кв, 1Н), 4,09 (с, 3Н), 1,95-1,98 (м, 1Н), 1,70 (д, 3Н), 0,57-0,73 (м, 3Н), 0,11-0,16 (м, 1Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,55 мин, Колонка: Chiralpak IG(250×4,6 мм), 5 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 57**). ЖХМС: m/z найдено 414,2/416,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,61 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,51 (шс, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,87-7,92 (дд, 2Н), 7,79-7,85 (м, 1Н), 7,60-7,66 (м, 1Н), 7,52-7,57 (м, 1Н), 7,33 (т, 1Н), 5,94 (кв, 1Н), 4,09 (с, 3Н), 1,95-1,98 (м, 1Н), 1,70 (д, 3Н), 0,57-0,73 (м, 3Н), 0,11-0,16 (м, 1Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,27 мин, Колонка: Chiralpak IG(250×4,6 мм), 5 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

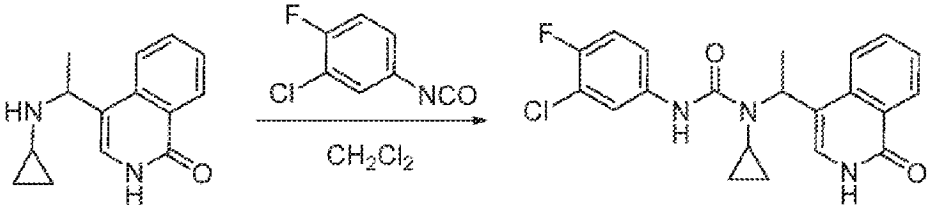
4-(1-(Циклопропиламино)этил)изохинолин-1(2Н)-он (VIIIar)



VIx VIIIar

Раствор 0,40 г (1,65 ммоль, 1,0 экв.) N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)циклопропанамина (**VIx**) в 10 мл 48% водного HBr нагревают при 80°С в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят 20 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×40 мл 10% метанола в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают растиранием с *н*-пентаном с получением 0,35 4-(1-(циклопропиламино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIar**). ЖХМС: m/z найдено 229,0 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,91 (шс, 1Н), 8,47 (дд, 1Н), 7,92 (д, 1Н), 7,69-7,74 (м, 1Н), 7,49-7,54 (м, 1Н), 7,25 (д, 1Н), 4,26-4,32 (м, 1Н), 2,10-2,18 (м, 1Н), 1,67 (шс, 1Н), 1,48 (д, 3Н), 0,32-0,46 (м, 4Н).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 67 и 68)



VIIIar 67, 68

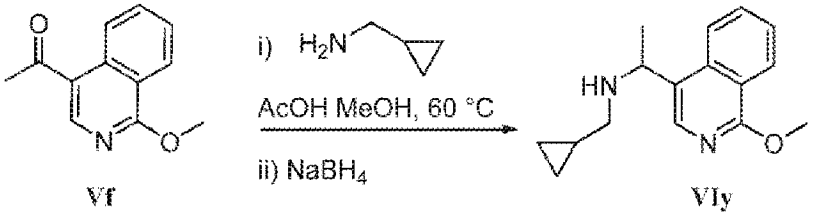
К раствору 0,35 г 4-(1-(циклопропиламино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIar**) в 10 мл метиленхлорида добавляют 0,24 г (1,4 ммоль, 0,9 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-

изоцианатобензола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 0,32 г (0,80 ммоль, 48% из **VIx**) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 400,2/402,2 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка: Chiralpak AD-H (30×250 мм) 5μ, 90% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин с получением 121 мг и 78 мг разделенных энантиомеров.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 67**). ЖХМС: m/z найдено 400,2/402,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,28 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,37 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,24-8,27 (м, 1H), 7,88-7,91 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,48-7,56 (м, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,18-7,19 (м, 1H), 5,63-5,69 (м, 1H), 1,98-2,02 (м, 1H), 1,55 (д, 3H), 0,66-0,71 (м, 3H), 0,23-0,26 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,18 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 68**). ЖХМС: m/z найдено 400,2/402,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,28 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,37 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,24-8,27 (м, 1H), 7,88-7,91 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,48-7,56 (м, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,18-7,19 (м, 1H), 5,63-5,69 (м, 1H), 1,98-2,02 (м, 1H), 1,55 (д, 3H), 0,66-0,71 (м, 3H), 0,23-0,26 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,69 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

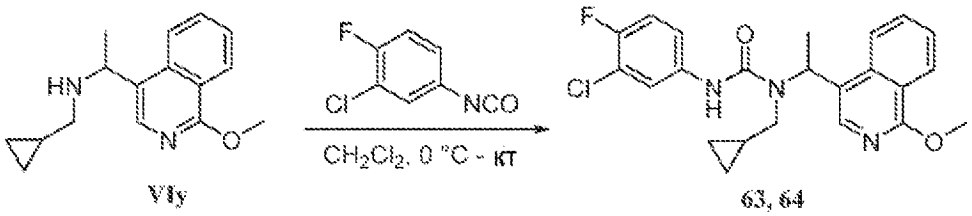
N-(Циклопропилметил)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амин (VIy)



К раствору 0,5 г (2,5 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 20 мл метанола добавляют 0,53 г (3,0 ммоль, 3,0 экв.) циклопропилметиламина, затем 0,03 г (0,5 ммоль, 0,2 экв.) уксусной кислоты и смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 0,19 г (5,0 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Перемешивание продолжают в течение еще 30 мин, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток разбавляют 20 мл ледяной воды и экстрагируют 3×40 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка, элюируя линейным градиентом 10-70% ацетонитрила/воды) с получением 0,4 г (1,56 ммоль, 82%) N-(циклопропилметил)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIy**). ЖХМС: m/z найдено 257,5 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-

ил)этил)мочевина (Соединения 63 и 64)



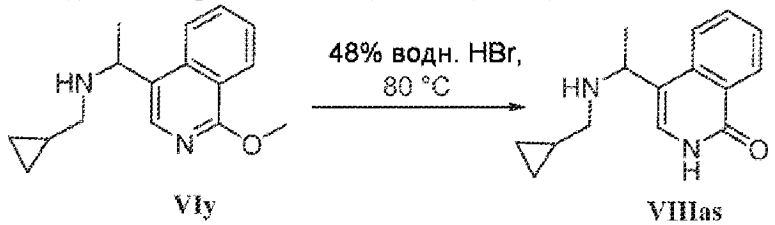
VIy 63, 64

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из N-(циклопропилметил)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIy**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5μ, 85% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 63**). ЖХМС: m/z найдено 428,1/430,1 $[M+H]^+$, ВУ=6,22 мин (Способ: А); 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,51 (шс, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,99 (д, 1Н), 7,86-7,90 (м, 1Н), 7,79-7,85 (м, 1Н), 7,60-7,66 (м, 1Н), 7,51-7,57 (м, 1Н), 7,30-7,36 (м, 1Н), 6,07-6,15 (м, 1Н), 4,08 (с, 3Н), 3,03 (дд, 1Н), 2,88 (дд, 1Н), 1,63 (д, 3Н), 0,49-0,56 (м, 1Н), 0,15-0,23 (м, 1Н), 0,01-0,041 (м, 1Н), -0,14--0,19 (м, 1Н), -0,62- -0,67 (м, 1Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,55 мин, Колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 64**). ЖХМС: m/z найдено 428,2/430,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,25 мин (Способ: А); 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,51 (шс, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,99 (д, 1Н), 7,86-7,90 (м, 1Н), 7,79-7,85 (м, 1Н), 7,60-7,66 (м, 1Н), 7,51-7,57 (м, 1Н), 7,30-7,36 (м, 1Н), 6,07-6,15 (м, 1Н), 4,08 (с, 3Н), 3,03 (дд, 1Н), 2,88 (дд, 1Н), 1,63 (д, 3Н), 0,49-0,56 (м, 1Н), 0,15-0,23 (м, 1Н), 0,01-0,041 (м, 1Н), -0,14-0,19 (м, 1Н), -0,62- -0,67 (м, 1Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,37 мин, Колонка: Chiralpak IC(250×4,6 мм), 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-((Циклопропилметил)амино)этил)изохинолин-1(2Н)-он (VIIIas)

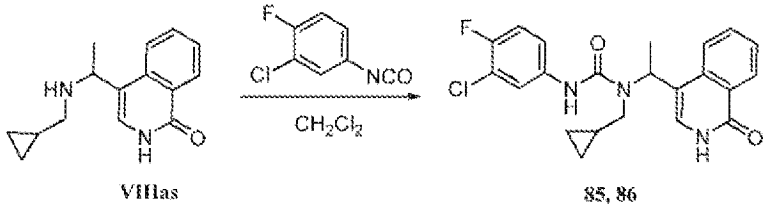


VIy VIIIas

Раствор 0,30 г (1,17 ммоль, 1,0 экв.) N-(циклопропилметил)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIy**) в 3 мл 48% водного HBr нагревают при 80°С в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят 20 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×40 мл 10% метанола в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,28 4-(1-((циклопропилметил)амино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIas**). ЖХМС: m/z найдено

243,4 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 85 и 86)



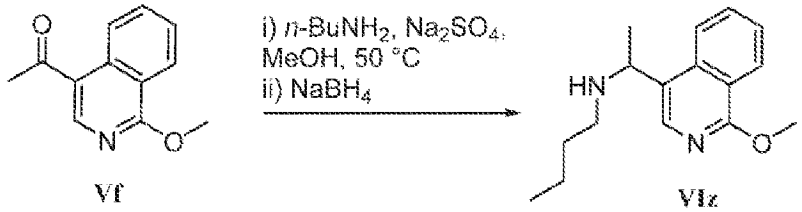
VIIIas 85, 86

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIas**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 60 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 85**). ЖХМС: m/z найдено 414,2/416,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,56 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (д, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,72-7,75 (м, 2H), 7,46-7,55 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 5,82-5,85 (м, 1H), 3,01-3,07 (м, 1H), 2,88-2,94 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 0,54-0,60 (м, 1H), 0,19-0,25 (м, 1H), -0,02-0,08 (м, 1H), -0,02--0,08 (м, 1H), -0,34--0,38 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,76 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 86**). ЖХМС: m/z найдено 414,2/416,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,56 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (д, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,72-7,75 (м, 2H), 7,46-7,55 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 5,82-5,85 (м, 1H), 3,01-3,07 (м, 1H), 2,88-2,94 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 0,54-0,60 (м, 1H), 0,19-0,25 (м, 1H), -0,02-0,08 (м, 1H), -0,02--0,08 (м, 1H), -0,34--0,38 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,36 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

N-(1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)этил)бутан-1-амин (VIz)

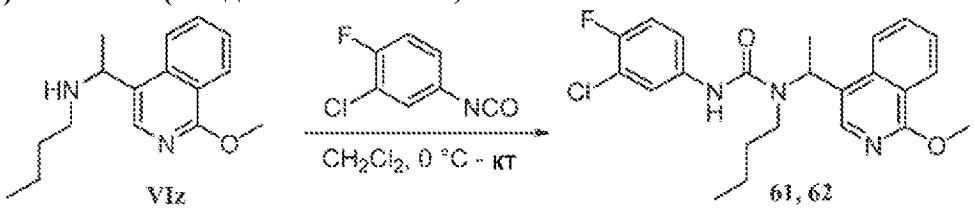


Vf VIz

К раствору 0,5 г (2,5 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 10 мл метанола добавляют 0,17 г (3,0 ммоль, 3,0 экв.) *н*-бутиламина, затем 0,5 г сульфата натрия и смесь затем нагревают при 50°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 0,28 г (7,5 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Перемешивание продолжают в течение еще 1 ч и растворитель удаляют в вакууме. Остаток разбавляют 20

мл ледяной воды и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 10-40% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,3 г (1,16 ммоль, 47%) N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)бутан-1-амина (**VIz**). ЖХМС: m/z найдено 259,0 $[M+H]^+$.

1-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 61 и 62)

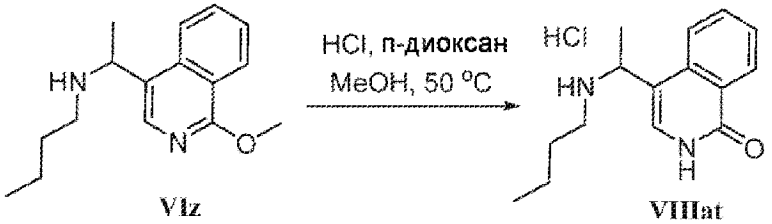


Рацемическую 1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)бутан-1-амина (**VIz**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 85% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

1-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 61**). ЖХМС: m/z найдено 430,2/432,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,60 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,38 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,79-7,86 (м, 2H), 7,61-7,67 (м, 1H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 6,11-6,18 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,98-3,07 (м, 2H), 1,61 (д, 3H), 1,12-1,23 (м, 1H), 0,85-0,90 (м, 2H), 0,53-0,61 (м, 1H), 0,52 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,03 мин, Колонка: ChiralcelOD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 62**). ЖХМС: m/z найдено 430,2/432,0 $[M+H]^+$, ВУ=6,44 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,38 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,79-7,86 (м, 2H), 7,61-7,67 (м, 1H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 6,11-6,18 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,98-3,07 (м, 2H), 1,61 (д, 3H), 1,12-1,23 (м, 1H), 0,85-0,90 (м, 2H), 0,53-0,61 (м, 1H), 0,52 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,61 мин, Колонка: ChiralcelOD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

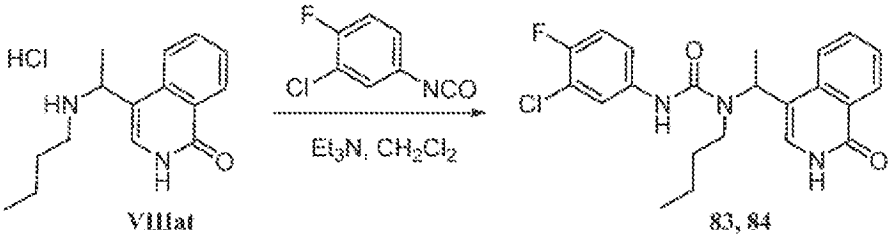
4-(1-(Бутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид (VIIIat)



К раствору 0,30 г (1,16 ммоль, 1,0 экв.) N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)бутан-1-амина (**VIz**) в 10 мл метанола добавляют 1 мл 4 М раствора HCl в *п*-

диоксане и смесь нагревают при 50°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл петролейного эфира и полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением 0,30 (1,07 ммоль, 92%) 4-(1-(бутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIat**). ЖХМС: m/z найдено 245,1 $[M+H]^+$.

1-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 83 и 84)

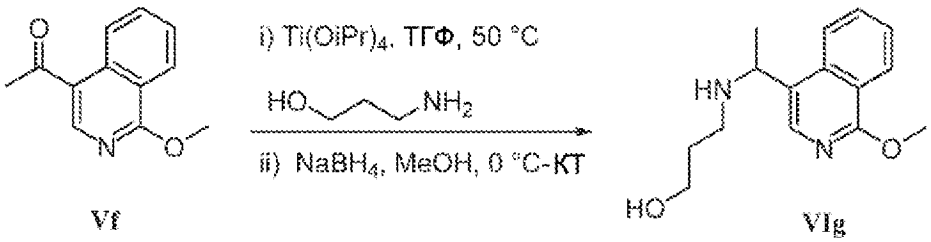


К перемешиваемому раствору 0,3 г (1,07 ммоль, 1,0 экв.) 4-(1-(бутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIat**) в 10 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 0,25 г (2,46 ммоль, 2,3 экв.) триэтиламина, затем 0,17 г (1,22 ммоль, 1,1 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляют 10 мл ледяной воды и экстрагируют 3×10 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 20-70% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,27 г (0,65 ммоль, 60%) рацемической 1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 85% CO_2:MeOH, скорость потока 60 г/мин.

1-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 83**). ЖХМС: m/z найдено 416,1/418,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,71 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (д, 1H), 8,34 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,82-7,84 (м, 1H), 7,71-7,75 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,85-5,87 (м, 1H), 2,94-3,12 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,19-1,23 (м, 1H), 0,95-1,05 (м, 2H), 0,68-0,72 (м, 1H), 0,59 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,10 мин, Колонка: ChiralcelOD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 84**). ЖХМС: m/z найдено 416,1/418,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,71 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (д, 1H), 8,34 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,82-7,84 (м, 1H), 7,71-7,75 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,85-5,87 (м, 1H), 2,94-3,12 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,19-1,23 (м, 1H), 0,95-1,05 (м, 2H), 0,68-0,72 (м, 1H), 0,59 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,80 мин, Колонка: ChiralcelOD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

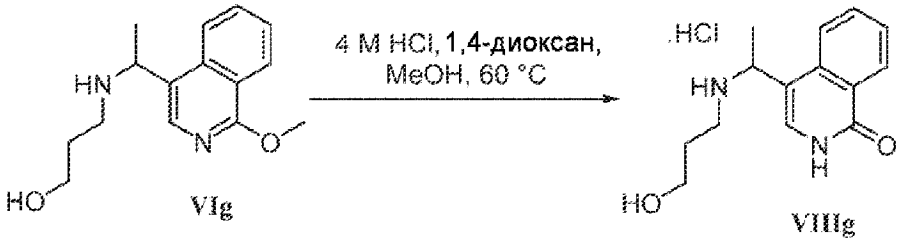
3-((1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-ол (VIg)



Vf VIg

К раствору 1,0 г (5,0 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 10 мл безводного ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,56 г (7,5 ммоль, 1,5 экв.) 3-аминопропан-1-ола, затем 14,1 г (50,0 ммоль, 10,0 экв.) изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают до 50°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь затем разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,38 г (10,0 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 50 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 20 мл этилацетата, и двухфазную смесь экстрагируют 2×60 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 60 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают растиранием с 20% этанолом в пентане с получением 0,86 г (3,3 ммоль, 66%) 3-((1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-ола (**VIg**). ЖХМС: m/z найдено 261,4/263,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,24-8,28 (м, 3H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 4,76-4,83(м, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,33 (шс, 2H), 3,42 (т, 2H), 2,78-2,83 (м, 1H), 2,67-2,71 (м, 1H), 1,67-1,71 (м, 2H), 1,57 (д, 3H).

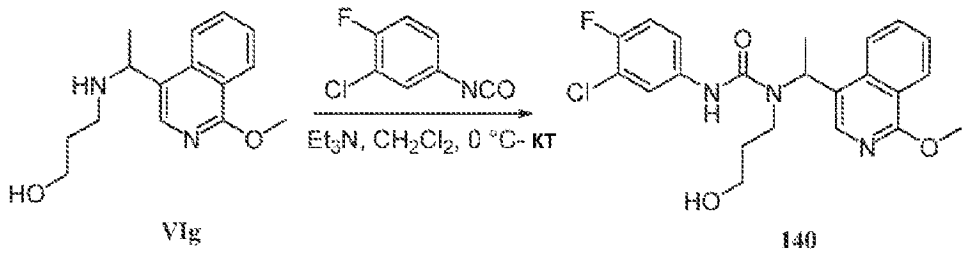
4-(1-((3-Гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид (VIIIg)



VIg VIIIg

К перемешиваемому раствору 0,4 г (1,54 ммоль, 1,0 экв.) 3-((1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-ола (**VIg**) в 15 мл метанола в сосуде под давлением добавляют 13 мл 4 М раствора HCl в 1,4-диоксане. Сосуд герметично закрывают, и смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме и остаток сушат в высоком вакууме с получением 0,36 г (1,27 ммоль, 82%) 4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIg**). ЖХМС: m/z найдено 247,06 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 9,60 (шс, 1H), 9,06 (шс, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,77-7,83 (м, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,54-7,59 (м, 1H), 4,82-4,89 (м, 1H), 4,69 (шс, 1H), 3,43 (т, 2H), 2,97-3,04 (м, 1H), 2,84-2,91 (м, 1H), 1,75-1,85 (м, 2H), 1,63 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 140)



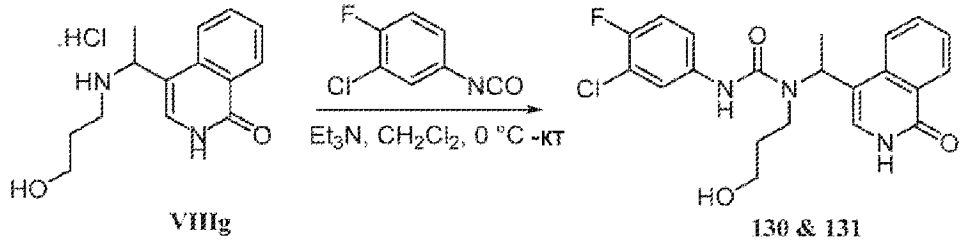
VIg 140

К перемешиваемому раствору 0,4 г (1,53 ммоль, 1,0 экв.) 3-((1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-ола (**VIg**) в 5 мл метиленхлорида при 0°С в атмосфере азота добавляют 0,7 мл (7,69 ммоль, 5,0 экв.) триэтиламина, затем 0,26 г (1,53 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток суспендируют в 10 мл воды и перемешивают в течение 20 мин. Осадок собирают фильтрацией и сушат в вакууме. Полученное твердое вещество растирают с 20 мл диэтилового эфира и сушат в вакууме с получением 0,35 г (0,81 ммоль, 53%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 432,4/434,4 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка - (R, R) Whelk-01 (30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока 90 г/мин с получением 103 мг и 108 мг разделенных энантиомеров.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 432,2/434,3 $[M+H]^+$; ВУ=7,17 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 8,78 (шс, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,63 (т, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,16-6,11 (м, 1H), 5,04 (шс, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,17-3,08 (м, 4H), 1,61 (д, 3H), 1,04-0,89 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,20 мин, Колонка -(R, R) Whelk-01 (4,6×250mm) 5 μ, 60% CO_2: MeOH, Скорость потока 4,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 140**). ЖХМС: m/z найдено 432,2/434,3 $[M+H]^+$; ВУ=7,17 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 8,78 (шс, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,63 (т, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,16-6,11 (м, 1H), 5,04 (шс, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,17-3,08 (м, 4H), 1,61 (д, 3H), 1,04-0,89 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,46 мин, Колонка - (R, R) Whelk-01 (4,6×250 мм) 5 μ, 60% CO_2: MeOH, Скорость потока 4,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 130 и 131)



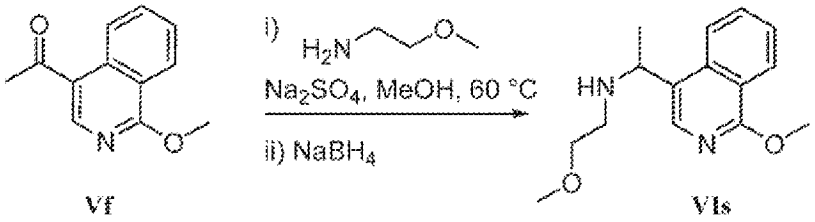
VIIIg 130 & 131

К перемешиваемому раствору 0,3 г (1,06 ммоль, 1,0 экв.) 4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIg**) в 10 мл метиленхлорида при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,7 мл (5,32 ммоль, 5,0 экв.) триэтиламина, затем 0,18 г (1,06 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток разбавляют 30 мл воды и перемешивают в течение 20 мин. Полученный осадок собирают фильтрацией, промывают 15 мл диэтилового эфира и сушат в высоком вакууме с получением 0,25 г (0,60 ммоль, 56%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 418,3/420,3 $[M+H]^+$; Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка: Chiralcel OD-H (250×30 мм) 5μ, 75% CO_2: MeOH, Скорость потока 90 г/мин с получением 83 мг и 78 мг разделенных энантиомеров.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 130**). ЖХМС: m/z найдено 418,2/420,2 $[M+H]^+$; ВУ=6,24 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,40 (шд, 1H), 8,75 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,20 (д, 1H), 5,84-5,89 (м, 1H), 5,05 (шс, 1H), 3,12-3,19 (м, 4H), 1,46 (д, 3H), 1,06-1,18 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,74 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3μ, 70% CO_2: MeOH, Скорость потока 3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 131**). ЖХМС: m/z найдено 418,2/420,2 $[M+H]^+$; ВУ=6,24 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шд, 1H), 8,75 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,20 (д, 1H), 5,84-5,89 (м, 1H), 5,05 (шс, 1H), 3,12-3,19 (м, 4H), 1,46 (д, 3H), 1,06-1,18 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,49 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3μ, 70% CO_2: MeOH, Скорость потока 3,0 г/мин.

2-Метокси-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амин (VIs)

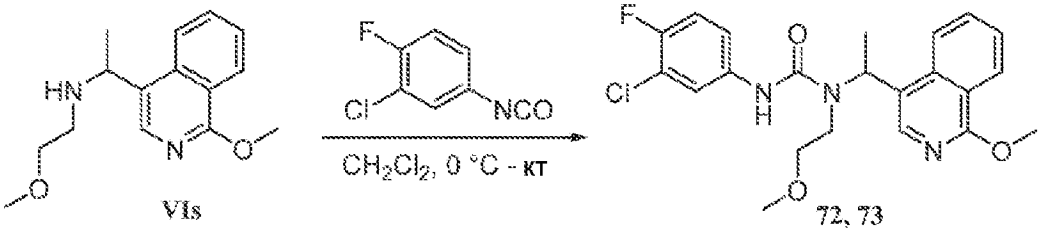


Vf **VIs**

К раствору 0,5 г (2,5 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 10 мл метанола добавляют 0,92 г (12,4 ммоль, 5,0 экв.) 2-метоксиэтан-1-амин, затем 0,5 г сульфата натрия и смесь затем нагревают при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 0,28 г (7,5 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Перемешивание продолжают в течение еще 1 ч и растворитель удаляют в вакууме. Остаток разбавляют 20 мл ледяной воды и экстрагируют 3×100 мл этилацетата.

Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,3 г (1,15 ммоль, 47%) 2-метокси-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амина (**VIs**). ЖХМС: m/z найдено 261,4 $[M+H]^+$.

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 72 и 73)

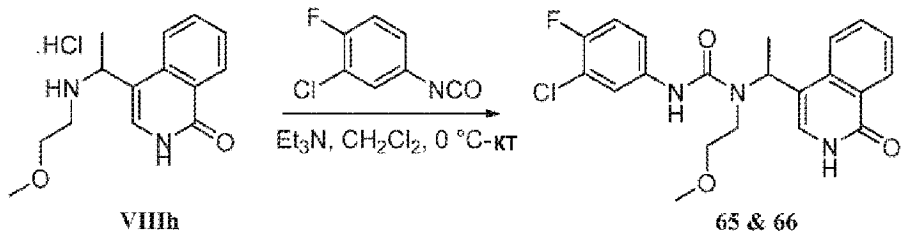


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 2-метокси-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амина (**VIs**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм) 5μ, 80% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 72**). ЖХМС: m/z найдено 432,2/434,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,32 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,65 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,30-7,39 (м, 2H), 6,08-6,12 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,24-3,30 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,82-2,85 (м, 1H), 2,61-2,68 (м, 1H), 1,61 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,11 мин, Chiralpak IG (250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 73**). ЖХМС: m/z найдено 432,2/434,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,32 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,65 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,30-7,39 (м, 2H), 6,08-6,12 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,24-3,30 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,82-2,85 (м, 1H), 2,61-2,68 (м, 1H), 1,61 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,62 мин, Chiralpak IG (250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 65 и 66)



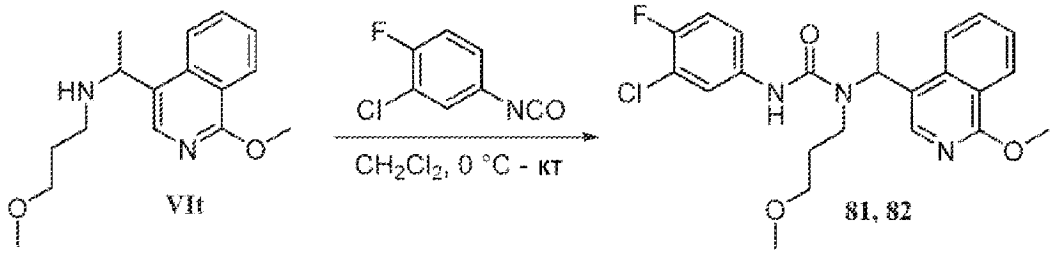
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, рацемического 4-(1-

((2-метоксиэтил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорида (**VIIIh**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм), 5μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 65**). ЖХМС: m/z найдено 418,1/420,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,04 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (д, 1H), 8,62 (шс, 1H), 8,24-8,26 (м, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,29-7,37 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 5,81-5,84 (м, 1H), 3,31-3,34 (м, 2H), 2,95-2,97 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,81-2,85 (м, 1H), 1,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,28 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×250 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Поток=4,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 66**). ЖХМС: m/z найдено 418,1/420,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,04 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (д, 1H), 8,62 (шс, 1H), 8,24-8,26 (м, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,29-7,37 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 5,81-5,84 (м, 1H), 3,31-3,34 (м, 2H), 2,95-2,97 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,81-2,85 (м, 1H), 1,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,18 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×250 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Поток=4,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевина (Соединения 81 и 82)



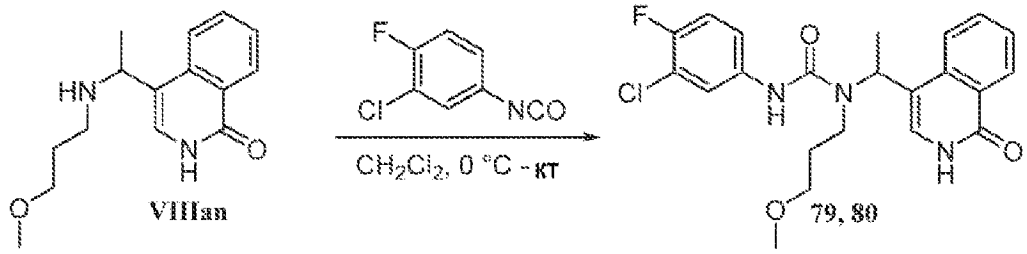
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 3-метокси-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-1-амина (**VIt**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: R, R Whelk-01 (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2: MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 81**). ЖХМС: m/z найдено 446,3/448,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,12 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,39 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H), 7,64 (т, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,11-6,14 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,05-3,14 (м, 2H), 2,89-3,03 (м, 5H), 1,60 (д, 3H), 1,23-1,30 (м, 1H), 0,93-0,98 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,31 мин, Колонка: (R, R) Whelk -01 (250×4,6 мм), 5 μ, 65% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 82**). ЖХМС: m/z найдено

446,3/448,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,12 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,39 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H), 7,64 (т, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,11-6,14 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,05-3,14 (м, 2H), 2,89-3,03 (м, 5H), 1,60 (д, 3H), 1,23-1,30 (м, 1H), 0,93-0,98 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=8,70 мин, Колонка: (R, R) Whelk -01 (250×4,6 мм), 5 μ, 65% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевина (Соединения 79 и 80)

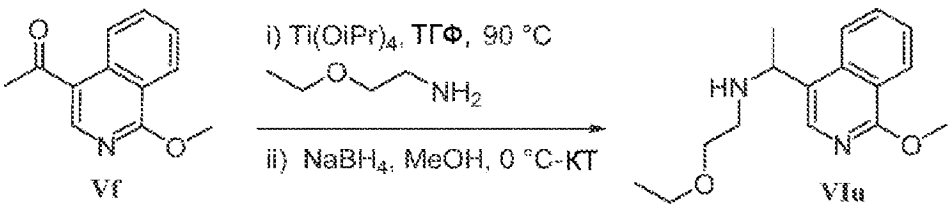


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((3-метоксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIan**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5μ, 80% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 79**). ЖХМС: m/z найдено 432,2/434,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,38 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шд, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,82-7,86 (3, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,44-7,52 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 5,85-5,87 (м, 1H), 2,98-3,15 (м, 7H), 1,45 (д, 3H), 1,32-1,39 (м, 1H), 1,05-1,11 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=10,85 мин, Колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 μ, 65% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 80**). ЖХМС: m/z найдено 432,2/434,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,38 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шд, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,82-7,86 (3, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,44-7,52 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 5,85-5,87 (м, 1H), 2,98-3,15 (м, 7H), 1,45 (д, 3H), 1,32-1,39 (м, 1H), 1,05-1,11 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=14,54 мин, Колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 μ, 65% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

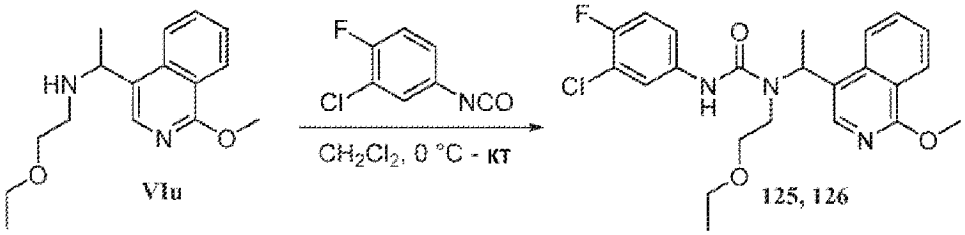
2-Этокси-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амин (VIu)



К раствору 1,0 г (5,0 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**)

в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,66 г (7,5 ммоль 1,5 экв.) 2-этоксиэтан-1-амина, затем 14,1 г (49,8 ммоль, 10,0 экв.) изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,38 г (10,0 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и двухфазную смесь экстрагируют 2×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-4% метанол/метиленхлорид) с получением 1,3 г (4,06 ммоль, 82%) 2-этокси-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амина (**VIu**). ЖХМС: m/z найдено 275,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,31 (д, 1H), 8,19-8,22 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,74-7,79 (м, 1H), 7,58-7,64 (м, 1H), 4,32-4,39 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,32-3,44 (м, 4H), 2,50-2,67 (м, 2H), 2,08 (шс, 1H), 1,40 (д, 3H), 1,08 (т, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 125 и 126)



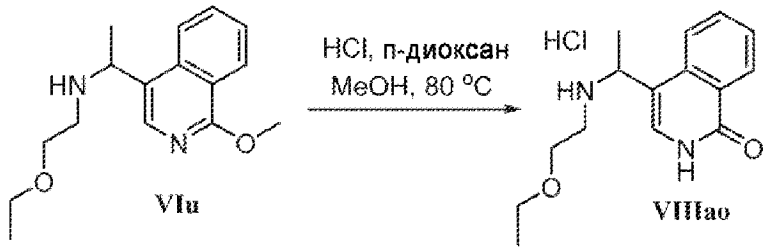
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 2-этокси-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амина (**VIu**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Chiralpak IG (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 125**). ЖХМС: m/z найдено 446,3/448,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,70 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 8,68 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,79-7,85 (м, 2H), 7,65 (т, 1H), 7,32-7,34 (м, 2H), 6,08-6,13 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,22-3,31 (м, 2H), 3,07-3,11 (м, 1H), 2,85-2,91 (м, 2H), 2,53-2,59 (м, 1H), 1,61 (д, 3H), 0,84 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,18 мин, Колонка: Chiralpak IG (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 126**). ЖХМС: m/z найдено 446,3/448,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,70 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 8,68 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,79-7,85 (м, 2H), 7,65 (т, 1H), 7,32-7,34 (м, 2H), 6,08-6,13 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,22-3,31 (м, 2H), 3,07-3,11 (м, 1H), 2,85-2,91 (м, 2H), 2,53-2,59 (м, 1H), 1,61 (д, 3H), 0,84 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,57 мин, Колонка:

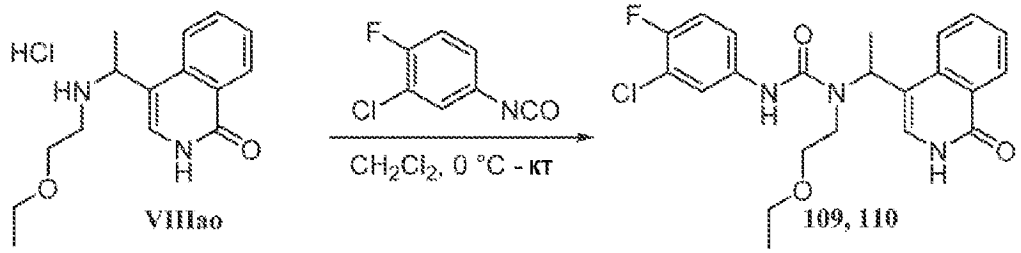
Chiralpak IG (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-((2-Этоксиэтил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид (VIIIao)



К раствору 0,7 г (2,55 ммоль, 1,0 экв.) 2-этокси-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амина (**VIu**) в 5 мл метанола в герметично закрытой пробирке добавляют 15 мл 4 М раствора HCl в *n*-диоксане и смесь нагревают при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл петролейного эфира, и полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением 0,68 г (2,29 ммоль, 89%) 4-(1-((2-этоксиэтил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIao**). ЖХМС: m/z найдено 261,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,63 (шд, 1H), 9,45 (шс, 1H), 8,90 (шс, 1H), 8,27-8,30 (м, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,78-7,83 (м, 1H), 7,55-7,61 (м, 2H), 4,87-4,92 (м, 1H), 3,60-3,64 (м, 2H), 3,48 (кв, 2H), 3,13-3,18 (м, 1H), 3,01-3,06 (м, 1H), 1,63 (д, 3H), 1,13 (т, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 109 и 110)



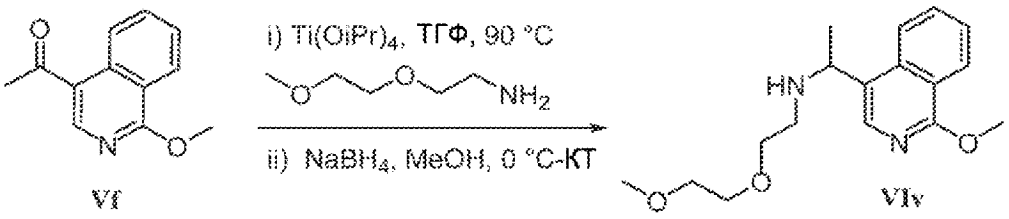
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((2-этоксиэтил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIao**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм) 5μ, 50% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 109**). ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,38 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шд, 1H), 8,67 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,73-7,80 (м, 2H), 7,63 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,19-7,21 (м, 1H), 5,81-5,84 (м, 1H), 3,22-3,32 (м, 2H), 3,11-3,18 (м, 1H), 2,90-3,02 (м, 2H), 2,72-2,79 (м, 1H), 1,46 (д, 3H), 0,88 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,46 мин, Колонка: Chiralpak IG (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-

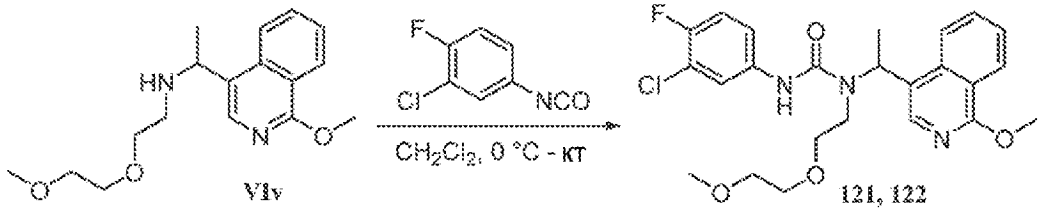
ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 110**). ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,32 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шд, 1Н), 8,67 (шс, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,73-7,80 (м, 2Н), 7,63 (д, 1Н), 7,51 (т, 1Н), 7,31-7,34 (м, 2Н), 7,19-7,21 (м, 1Н), 5,81-5,84 (м, 1Н), 3,22-3,32 (м, 2Н), 3,11-3,18 (м, 1Н), 2,90-3,02 (м, 2Н), 2,72-2,79 (м, 1Н), 1,46 (д, 3Н), 0,88 (т, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,99 мин, Колонка: Chiralpak IG (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

2-(2-Метоксиэтокси)-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амин (VIv)



К раствору 1,0 г (5,0 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,88 г (7,5 ммоль 1,5 экв.) 2-(2-метоксиэтокси)этан-1-амина, затем 14,1 г (49,8 ммоль, 10,0 экв.) изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°С в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°С. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,38 г (10,0 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и двухфазную смесь экстрагируют 2×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-5% метанол/метиленхлорид) с получением 1,4 г (4,59 ммоль, 92%) 2-(2-метоксиэтокси)-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амина (**VIv**). ЖХМС: m/z найдено 305,5 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,31 (д, 1Н), 8,21 (д, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,74-7,79 (м, 1Н), 7,58-7,64 (м, 1Н), 4,32-4,39 (м, 1Н), 4,04 (с, 3Н), 3,39-3,49 (м, 6Н), 3,22 (с, 3Н), 2,51-2,68 (м, 2Н), 2,10 (шс, 1Н), 1,40 (д, 3Н).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 121 и 122)

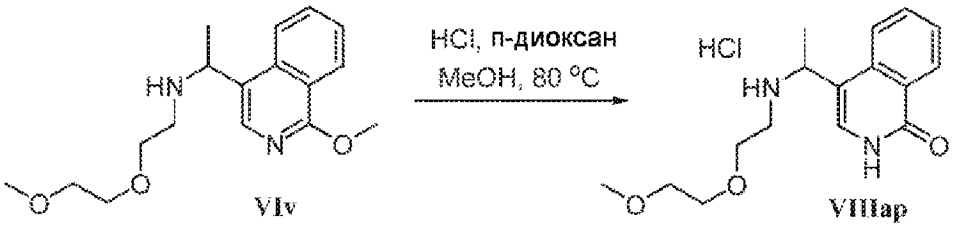


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 2-(2-метоксиэтокси)-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амина (**VIv**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Chiralpak IG (30×250 мм) 5μ, 75% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 121**). ЖХМС: m/z найдено 476,3/478,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,54 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 8,68 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,31-7,41 (м, 2H), 6,08-6,13 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,19-3,28 (м, 6H), 3,17 (с, 3H), 2,92-2,99 (м, 2H), 1,61 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,62 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

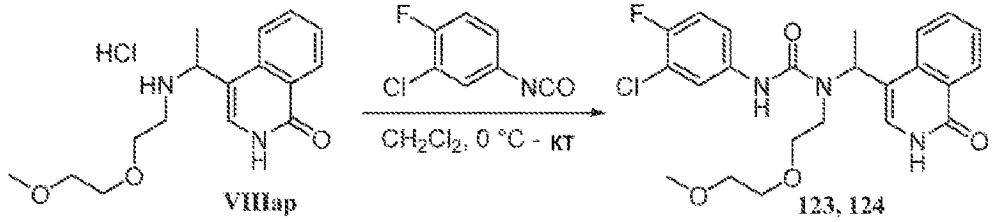
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 122**). ЖХМС: m/z найдено 476,3/478,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,46 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 8,68 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,31-7,41 (м, 2H), 6,08-6,13 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,19-3,28 (м, 6H), 3,17 (с, 3H), 2,92-2,99 (м, 2H), 1,61 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,01 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-((2-(2-Метоксиэтокси)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид (VIIIap)



К раствору 0,7 г (2,55 ммоль, 1,0 экв.) 2-(2-метоксиэтокси)-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1-амина (**VIv**) в 5 мл метанол в герметично закрытой пробирке добавляют 15 мл 4 М раствора HCl в *n*-диоксане и смесь нагревают при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл петролейного эфира и полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением 0,65 г (2,0 ммоль, 86%) 4-(1-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIap**). ЖХМС: m/z найдено 291,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 9,11 (шс, 1H), 8,28-8,30 (м, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,79-7,84 (м, 1H), 7,56-7,60 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 4,89-4,94 (м, 1H), 3,65-3,67 (м, 2H), 3,55-3,58 (м, 2H), 3,44-3,49 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,17-3,21 (м, 1H), 3,04-3,11 (м, 1H), 1,61 (д, 3H).

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 123 и 124)



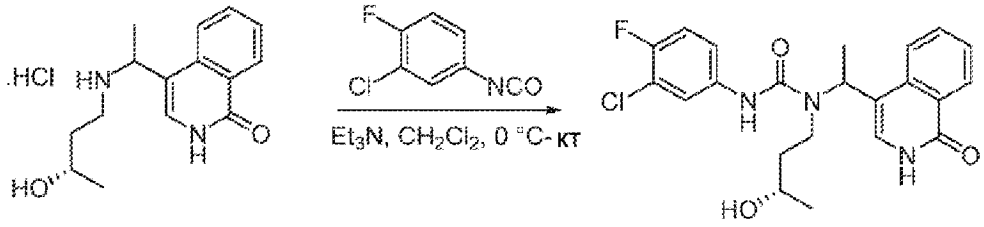
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-

1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из4-(1-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIap**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 123**). ЖХМС: m/z найдено 462,3/464,4 $[M+H]^+$, ВУ=6,90 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шд, 1H), 8,67 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,71-7,77 (м, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 5,79-5,83 (м, 1H), 3,18-3,38 (м, 5H), 3,14 (с, 3H), 3,13-3,15 (м, 1H), 2,96-3,01 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H), 1,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,62 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 124**). ЖХМС: m/z найдено 462,2/464,4 $[M+H]^+$, ВУ=6,78 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шд, 1H), 8,67 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,71-7,77 (м, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 5,79-5,83 (м, 1H), 3,18-3,38 (м, 5H), 3,14 (с, 3H), 3,13-3,15 (м, 1H), 2,96-3,01 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H), 1,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,33 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 213 и 214)



VIIIi 213 & 214

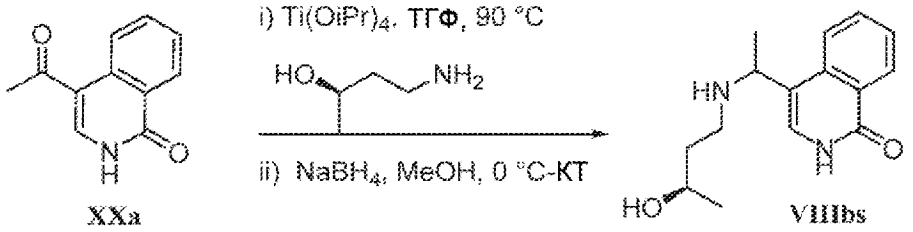
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из диастереомерного 4-(1-(((S)-3-гидроксибутил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIi**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Диастереомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм), 5μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Диастереомер I (**Соединение 213**). ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,21 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,39 (шс, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,22-8,25 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,42-7,46 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,84-5,87 (м, 1H), 5,10 (шс, 1H), 3,41-3,48 (м, 1H), 3,06-3,14 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,02-1,14 (м, 2H), 0,86 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,12 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×250 мм), 3 μ,

60% CO_2:MeOH, Поток=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Диастереомер II (**Соединение 214**). ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,21 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,39 (шс, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,22-8,25 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,42-7,46 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,84-5,87 (м, 1H), 5,10 (шс, 1H), 3,41-3,48 (м, 1H), 3,06-3,14 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,02-1,14 (м, 2H), 0,86 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,79 мин, Колонка: CHIRALCEL OD-3 (4,6×250 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Поток=3,0 мл/мин.

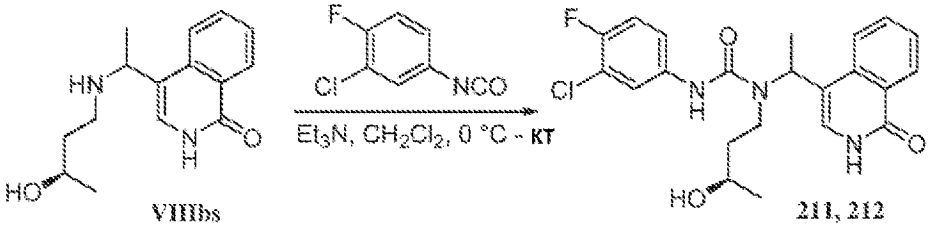
4-(1-(((R)-3-Гидроксибутил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIbs)



XXa VIIIbs

К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 3 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,29 г (3,2 ммоль,2,0 экв.) (R)-4-аминобутан-2-ола, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,12 г (3,2 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×100 мл 10% метанол в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-6% метанол/метиленхлорид) с получением 0,28 г (0,63 ммоль, 17%) 4-(1-(((R)-3-гидроксибутил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbs**). ЖХМС: m/z найдено 261,2 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 211 и 212)



VIIIbs 211, 212

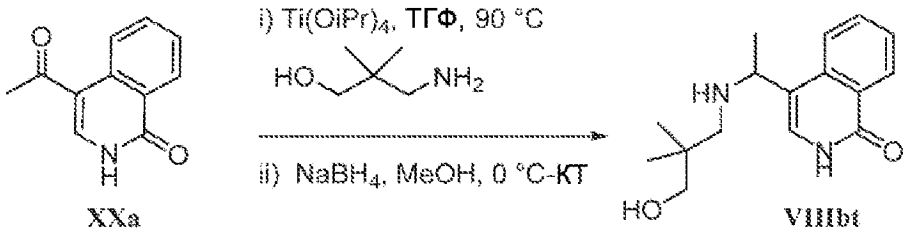
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((R)-3-гидроксибутил)амино)этил) изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbs**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка:(R, R) Whelk-01(30×250

мм) 5μ, 65% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 211**). ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,26 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,39 (шд, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,72-7,80 (м, 2Н), 7,62 (д, 1Н), 7,48-7,52 (м, 1Н), 7,30-7,41 (м, 2Н), 7,19 (д, 1Н), 5,81-5,87 (м, 1Н), 5,29 (шс, 1Н), 3,10-3,30 (м, 3Н), 1,46 (д, 3Н),0,78-0,97 (м, 2Н), 0,64 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,77 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 212**). ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,23 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,39 (шд, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,72-7,80 (м, 2Н), 7,62 (д, 1Н), 7,48-7,52 (м, 1Н), 7,30-7,41 (м, 2Н), 7,19 (д, 1Н), 5,81-5,87 (м, 1Н), 5,29 (шс, 1Н), 3,10-3,30 (м, 3Н), 1,46 (д, 3Н),0,78-0,97 (м, 2Н), 0,64 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,85 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

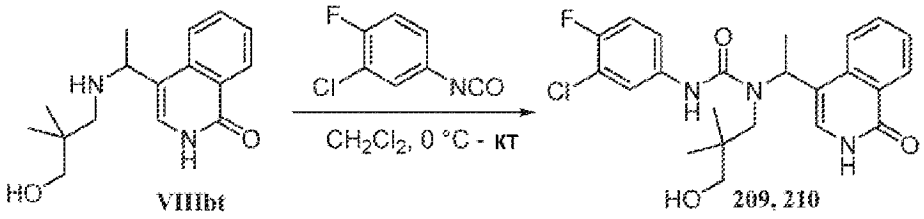
4-(1-((3-Гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)этил)изохинолин-1(2Н)-он (VIIIbt)



XXa VIIIbt

К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2Н)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,55 г (5,3 ммоль,2,0 экв.) 3-амино-2,2-диметилпропан-1-ола, затем 5 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°С. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,31 г (8,0 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 20 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 3×30 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 60 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-6% метанол/метиленхлорид) с получением 0,35 г (1,3 ммоль, 47%) 4-(1-((3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIbt**). ЖХМС: m/z найдено 275,3 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)δ11,15 (шд, 1Н), 8,21-8,24 (м, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 7,68-7,73 (м, 1Н), 7,45-7,49 (м, 1Н), 7,14 (д, 1Н), 4,53 (т, 1Н), 4,06-4,10 (м, 1Н), 3,11-3,16 (м, 2Н), 2,31-2,37 (м, 1Н), 2,22-2,29 (м, 1Н), 1,55 (шс, 1Н), 1,33 (д, 3Н), 0,79 (с, 3Н), 0,78 (с, 3Н).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 209 и 210)

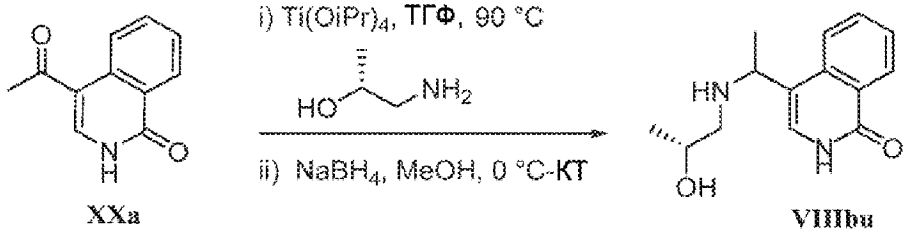


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbt**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (30×250 мм) 5μ, 75% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 209**). ЖХМС: m/z найдено 446,3/448,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,51 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,38 (шс, 1H), 9,36 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,83-7,86 (м, 1H), 7,73-7,79 (м, 2H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,93-5,99 (м, 2H), 3,13 (д, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,93 (д, 1H), 1,46 (д, 3H), 0,52 (с, 3H), 0,17 (с, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=10,83 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 210**). ЖХМС: m/z найдено 446,3/448,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,47 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,38 (шс, 1H), 9,36 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,83-7,86 (м, 1H), 7,73-7,79 (м, 2H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,93-5,99 (м, 2H), 3,13 (д, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,93 (д, 1H), 1,46 (д, 3H), 0,52 (с, 3H), 0,17 (с, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=13,48 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

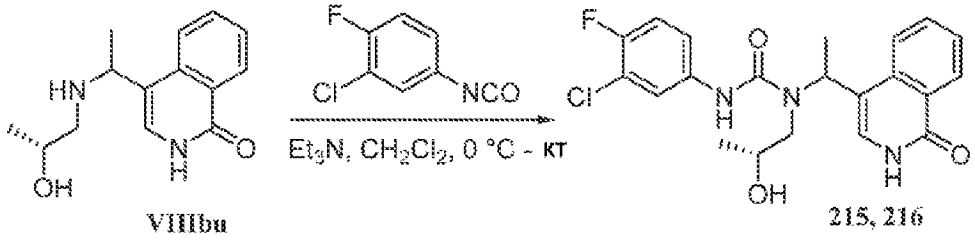
4-(1-(((R)-2-Гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIbu)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,3 г (4,0 ммоль,1,5 экв.) (R)-1-аминопропан-2-ола, затем 5 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 10 мл метанола и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 50 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат

экстрагируют 2×50 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 60 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл 9:1 *об./об.* диэтилового эфира/этанола с получением 0,43 г (1,7 ммоль, 65%) 4-(1-(((R)-2-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbu**). ЖХМС: m/z найдено 247,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)δ11,15 (шс, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,98-8,03 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,45-4,49 (м, 1H), 4,02-4,07 (м, 1H), 3,65-3,68 (м, 1H), 2,33-2,50 (м, 2H), 1,98 (шс, 1H), 1,32 (д, 3H), 1,02 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 215 и 216)



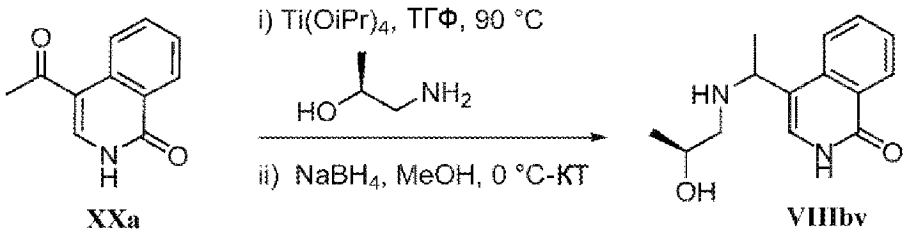
VIIIbu 215, 216

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((R)-2-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbu**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола.Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01(30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 215**). ЖХМС: m/z найдено 418,3/420,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,19 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шс, 1H), 9,62 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,71-7,79 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 5,76-5,82 (м, 2H), 3,07-3,10 (м, 2H), 2,73-2,77 (м, 1H), 1,45 (д, 3H), 0,76 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,22 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01(250×4,6 мм), 5 μ, 50% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 216**). ЖХМС: m/z найдено 418,3/420,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,19 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шс, 1H), 9,62 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,71-7,79 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 5,76-5,82 (м, 2H), 3,07-3,10 (м, 2H), 2,73-2,77 (м, 1H), 1,45 (д, 3H), 0,76 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,61 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01(250×4,6 мм), 5 μ, 50% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

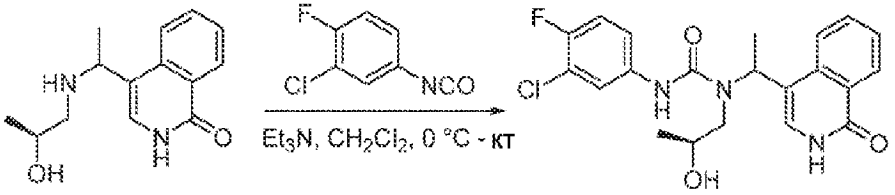
4-(1-(((S)-2-Гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIbv)



XXa **VIIIbv**

К раствору 0,4 г (2,1 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,48 г (6,4 ммоль,3,0 экв.) (S)-1-аминопропан-2-ола, затем 5 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 10 мл метанола и добавляют 0,15 г (4,3 ммоль, 1,5 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 50 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×100 мл 10% метанол в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл диэтилового эфира с получением 0,5 г (2,0 ммоль, 95%) 4-(1-(((S)-2-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbv**). ЖХМС: m/z найдено 247,4 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 217 и 218)



VIIIbv 217, 218

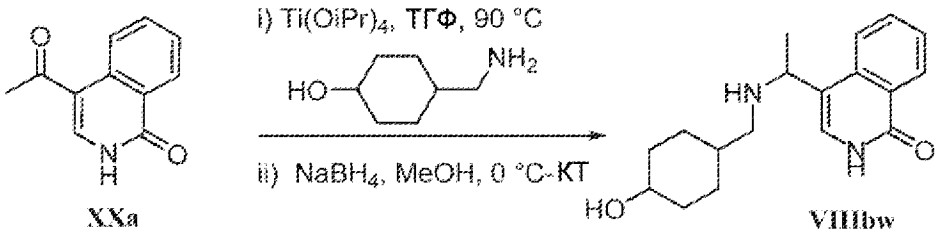
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((S)-2-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbv**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 85% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 217**). ЖХМС: m/z найдено 418,3/420,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,17 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,39 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,72-7,80 (м, 3H), 7,50 (т, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 5,88-5,96 (м, 2H), 3,69 (шс, 1H), 3,02-3,14 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 0,63 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,66 мин, Колонка: Chiralcel-OD-H(250×4,6 мм), 5 μ, 50% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 218**). ЖХМС: m/z найдено 418,3/420,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,15 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):

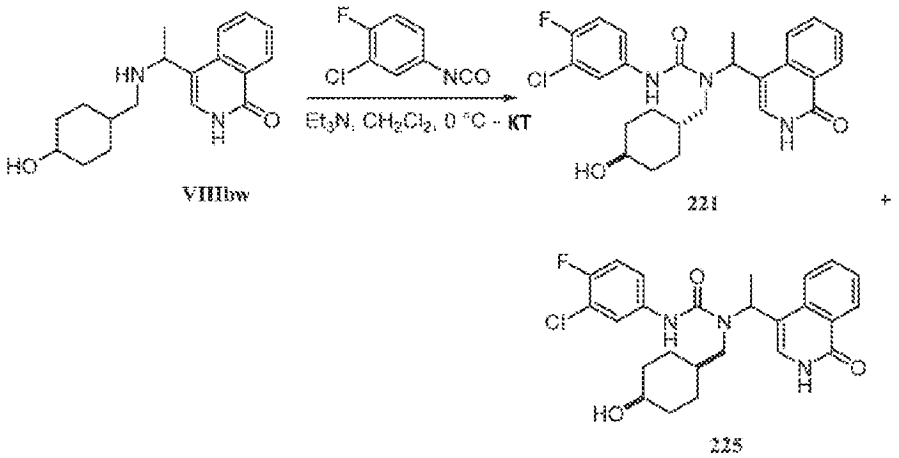
11,39 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,72-7,80 (м, 3H), 7,50 (т, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 5,88-5,96 (м, 2H), 3,69 (шс, 1H), 3,02-3,14 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 0,63 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=10,09 мин, Колонка: Chiralcel-OD-H(250×4,6 мм), 5 μ, 50% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-(((4-Гидроксициклогексил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIbw)



К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,62 г (4,7 ммоль,3,0 экв.) 4-(аминометил)циклогексан-1-ола, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 3 мл метанола и добавляют 0,12 г (3,2 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×10 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,5 г неочищенного 4-(1-(((4-гидроксициклогексил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbw**). ЖХМС: m/z найдено 301,4 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((4-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 221 и 225)

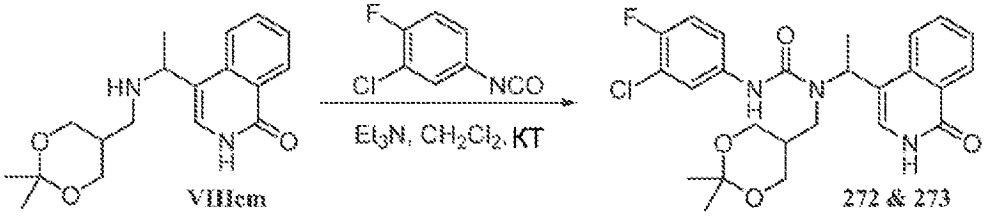


3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((4-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((4-гидроксициклогексил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbw**). *Цис-* и *транс*-изомеры затем разделяют полупрепаративной ЖХВД.

Рацемическая *транс*-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((4-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: (**Соединение 221**). ЖХМС: m/z найдено 472,3/474,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,07 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,37 (шд, 1Н), 8,37 (шс, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,80-7,83 (м, 1Н), 7,73-7,76 (м, 2Н), 7,46-7,53 (м, 2Н), 7,32 (т, 1Н), 7,21 (д, 1Н), 5,85-5,89 (м, 1Н), 4,29 (д, 1Н), 3,03-3,13 (м, 1Н), 2,87-3,01 (м, 2Н), 2,48-2,58 (м, 2Н), 1,46 (д, 3Н), 1,14-1,31 (м, 2Н), 0,58-0,80 (м, 4Н), 0,36-0,43 (м, 1Н).

Рацемическая *цис*-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((4-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: (**Соединение 225**). ЖХМС: m/z найдено 472,3/474,3 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,36 (шд, 1Н), 8,43 (шс, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,72-7,83 (м, 3Н), 7,46-7,52 (м, 2Н), 7,32 (т, 1Н), 7,21 (д, 1Н), 5,84-5,87 (м, 1Н), 4,10 (д, 1Н), 3,53-3,56 (м, 1Н), 2,89-3,01 (м, 2Н), 1,47 (д, 3Н), 1,31-1,38 (м, 2Н), 1,15-1,22 (м, 1Н), 0,87-1,06 (м, 5Н), 0,71-,080 (м, 1Н).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 272 и 273)



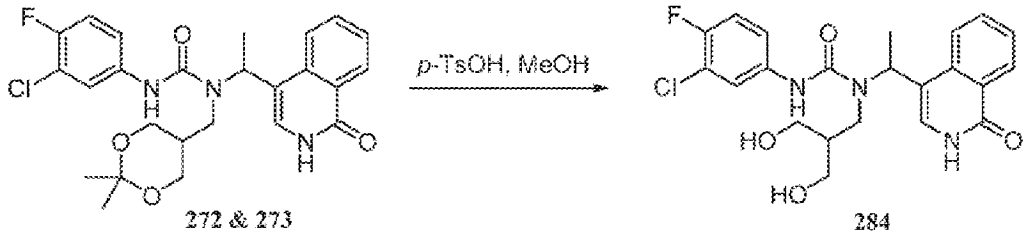
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIcm**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 65% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 272**): ЖХМС: m/z найдено 488,1/490,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,98 мин (способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,39 (шс, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,22-8,24 (м, 1Н), 7,73-7,79 (м, 2Н), 7,66 (д, 1Н), 7,49-7,53 (м, 1Н), 7,31-7,40 (м, 2Н), 7,20 (д, 1Н), 5,84-5,88 (м, 1Н), 3,56-3,63 (м, 2Н), 3,27-3,33 (м, 2Н), 3,13-3,20 (м, 2Н), 1,49 (д, 3Н), 1,26 (с, 3Н), 1,23 (с, 3Н), 1,05-1,09 (м, 1Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,80 мин, Колонка: Chiralcel OD-3(4,6×150 мм), 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Поток=4,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 273**): ЖХМС: m/z найдено 488,1/490,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,98 мин (способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,39 (шс, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,22-8,24 (м, 1Н), 7,73-7,79 (м, 2Н), 7,66 (д, 1Н), 7,49-7,53 (м, 1Н), 7,31-7,40 (м, 2Н), 7,20 (д, 1Н), 5,84-5,88 (м, 1Н), 3,56-3,63 (м, 2Н), 3,27-3,33 (м, 2Н), 3,13-3,20 (м, 2Н), 1,49 (д, 3Н), 1,26 (с, 3Н), 1,23 (с, 3Н), 1,05-1,09 (м, 1Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,00 мин, Колонка: Chiralcel OD-3(4,6×150 мм), 5 μ, 70%

CO_2/MeOH, Поток=4,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение284)

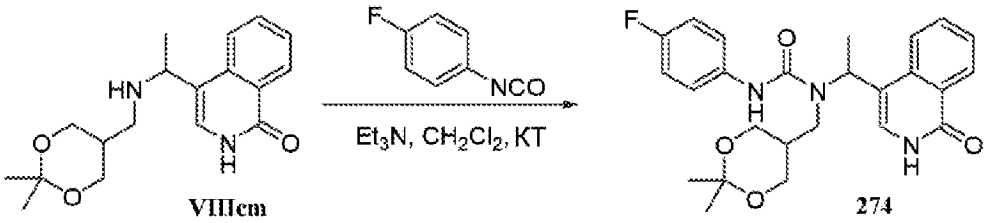


К раствору 0,2 г (0,41 ммоль, 1,0 экв.) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины (**Соединения 272 и 273**) в 5 мл метанола добавляют 8 мг (0,04 мл, 0,1 экв.) моногидрата *пара*-толуолсульфоновой кислоты и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляют 10 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4) и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (REVELERIS® Диоксид кремния колонка, элюируя линейным градиентом 0-10% метанол/метиленхлорид) с получением 0,13 г (0,29 ммоль, 70%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро изохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I: ЖХМС: m/z найдено 448,2/450,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,78 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,35 (шс, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,22-8,24 (м, 1H), 7,72-7,80 (м, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 5,89 (д, 1H), 5,42 (шс, 1H), 4,58 (шс, 1H), 3,10-3,18 (м, 3H), 2,99-3,05 (м, 3H), 1,46 (д, 3H), 0,94-0,99 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,39 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3(4,6×150 мм), 3 μ, 75% CO_2/MeOH, Поток=4,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро изохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 284**): ЖХМС: m/z найдено 448,2/450,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,78 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,35 (шс, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,22-8,24 (м, 1H), 7,72-7,80 (м, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 5,89 (д, 1H), 5,42 (шс, 1H), 4,58 (шс, 1H), 3,10-3,18 (м, 3H), 2,99-3,05 (м, 3H), 1,46 (д, 3H), 0,94-0,99 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,67 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3(4,6×150 мм), 3 μ, 75% CO_2/MeOH, Поток=4,0 г/мин.

3-(4-Фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 274)



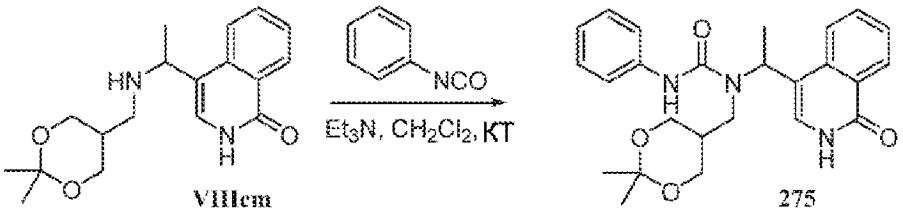
VIIIcm 274

Рацемическую 3-(4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcm**) и 4-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC(30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(4-Фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I: ЖХМС: m/z найдено 454,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,28 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (шс, 1H), 8,33 (шс, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,67-7,77 (м, 2H), 7,43-7,53 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 5,84-5,90 (м, 1H), 3,58-3,62 (м, 2H), 3,26-3,34 (м, 2H), 3,14-3,20 (м, 2H), 1,49 (д, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,01-1,05 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,31 мин, Колонка: ChiralpakAD-3 (4,6×150 мм), 3 μ, 70% CO_2/MeOH, Поток=4,0 г/мин.

3-(4-Фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 274**): ЖХМС: m/z найдено 454,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,28 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (шс, 1H), 8,33 (шс, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,67-7,77 (м, 2H), 7,43-7,53 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 5,84-5,90 (м, 1H), 3,58-3,62 (м, 2H), 3,26-3,34 (м, 2H), 3,14-3,20 (м, 2H), 1,49 (д, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,01-1,05 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,13 мин, Колонка: ChiralpakAD-3 (4,6×150 мм), 3 μ, 70% CO_2/MeOH, Поток=4,0 г/мин.

1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенилмочевина (Соединение 275)



VIIIcm 275

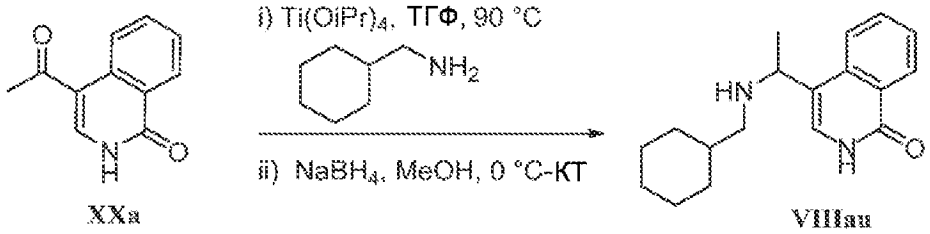
Рацемическую 1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcm**) и фенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC(30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенилмочевина - Энантиомер I: ЖХМС: m/z найдено 436,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,16

мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,38 (шд, 1H), 8,31 (шс, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,68-7,77 (м, 2H), 7,45-7,53 (м, 3H), 7,25-7,30 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 6,96-7,00 (м, 1H), 5,87-5,91 (м, 1H), 3,57-3,65 (м, 2H), 3,28-3,38 (м, 2H), 3,16-3,22 (м, 2H), 1,49 (д, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 0,97-1,02 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,75 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм), 3 μ, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

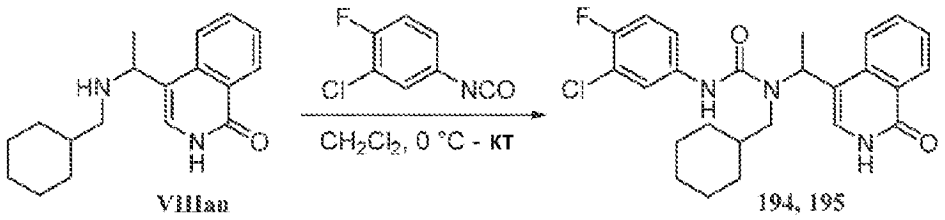
1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 275**): ЖХМС: m/z найдено 436,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,16 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,38 (шд, 1H), 8,31 (шс, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,68-7,77 (м, 2H), 7,45-7,53 (м, 3H), 7,25-7,30 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 6,96-7,00 (м, 1H), 5,87-5,91 (м, 1H), 3,57-3,65 (м, 2H), 3,28-3,38 (м, 2H), 3,16-3,22 (м, 2H), 1,49 (д, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 0,97-1,02 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,77 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм), 3 μ, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

4-(1-((Циклогексилметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIau)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,45 г (4,0 ммоль 1,5 экв.) циклогексилметанамина, затем 5 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл метанола. Фильтрат концентрируют *в вакууме* и остаток растирают с 15 мл *н*-пентана с получением 0,65 г (2,28 ммоль, 52%) 4-(1-((циклогексилметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIau**). ЖХМС: m/z найдено 285,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 10,73 (шс, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,91-7,94 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,08-4,14 (м, 1H), 2,37-2,49 (м, 2H), 1,63-1,81 (м, 6H), 1,42 (д, 3H), 1,12-1,29 (м, 4H), 0,85-0,95 (м, 2H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 194 и 195)

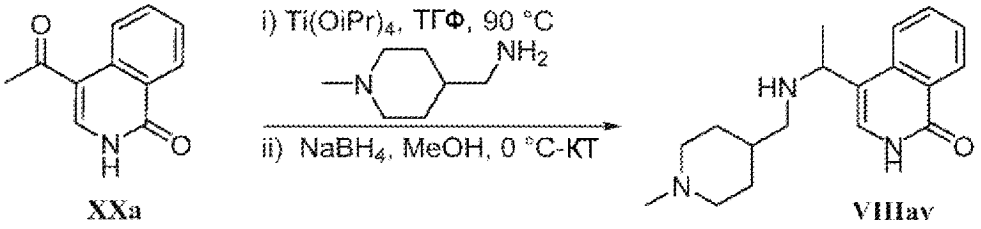


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((циклогексилметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIau**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 194**). ЖХМС: m/z найдено 456,3/458,3 $[M+H]^+$, 7,71 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,39 (шс, 1H), 8,38 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 7,72-7,78 (м, 2H), 7,46-7,52 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 5,85-5,88 (м, 1H), 2,86-3,00 (м, 2H), 1,31-1,48 (м, 7H), 1,18-1,23 (м, 1H), 0,81-0,92 (м, 2H), 0,69-0,80 (м, 2H), 0,49-0,60 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,97 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 195**). ЖХМС: m/z найдено 456,3/458,3 $[M+H]^+$, 7,68 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,39 (шс, 1H), 8,38 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 7,72-7,78 (м, 2H), 7,46-7,52 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 5,85-5,88 (м, 1H), 2,86-3,00 (м, 2H), 1,31-1,48 (м, 7H), 1,18-1,23 (м, 1H), 0,81-0,92 (м, 2H), 0,69-0,80 (м, 2H), 0,49-0,60 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,11 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

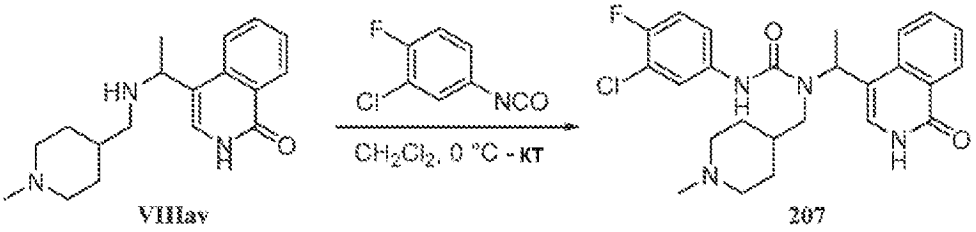
4-(1-(((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIav)



XXa **VIIIav**

К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 1,7 г (13,3 ммоль 5,0 экв.) (1-метилпиперидин-4-ил)метанамина, затем 5 мл изопропоксида титана (IV), и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,19 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 50 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 3×50 мл 10% метанол в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,26 г (0,79 ммоль, 37%) 4-(1-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIav**). ЖХМС: m/z найдено 300,3 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение207)

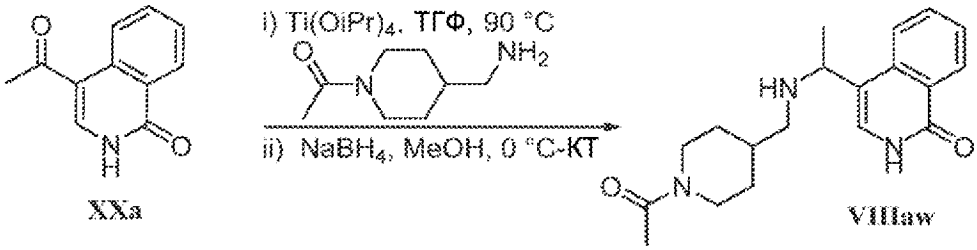


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIav**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Lux cellulose-2(30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 471,4/473,4 $[M+H]^+$, ВУ=5,25 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,37 (шс, 1H), 8,41 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,72-7,83 (м, 3H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,86-5,88 (м, 1H), 3,02-3,06 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 2,42-2,50 (м, 2H), 1,93 (с, 3H), 1,45-1,47 (м, 3H), 1,20-1,33 (м, 3H), 0,97-1,04 (м, 2H), 0,72-0,83 (м,2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,92 мин, Колонка: Lux cellulose-2 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 207**). ЖХМС: m/z найдено 471,4/473,4 $[M+H]^+$, ВУ=5,24 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,37 (шс, 1H), 8,41 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,72-7,83 (м, 3H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,86-5,88 (м, 1H), 3,02-3,06 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 2,42-2,50 (м, 2H), 1,93 (с, 3H), 1,45-1,47 (м, 3H), 1,20-1,33 (м, 3H), 0,97-1,04 (м, 2H), 0,72-0,83 (м,2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,29 мин, Колонка: Lux cellulose-2 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

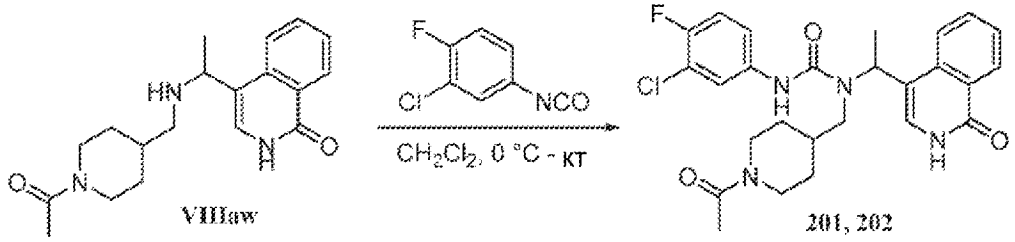
4-(1-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIaw)



К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 4 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,5 г (3,2 ммоль 1,5 экв.) 1-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)этан-1-она, затем 4 мл изопропоксида титана (IV), и смесь нагревают при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно

охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,16 г (4,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,26 г (0,79 ммоль, 37%) 4-(1-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIaw**). ЖХМС: m/z найдено 328,5 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16 (шс, 1H), 8,21-8,25 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 4,28-4,34 (м, 1H), 3,98-4,04 (м, 1H), 3,69-3,77 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,22-2,49 (м, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,54-1,79 (м, 4H), 1,32 (д, 3H), 0,86-1,05 (м, 2H).

1-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 201 и 202)



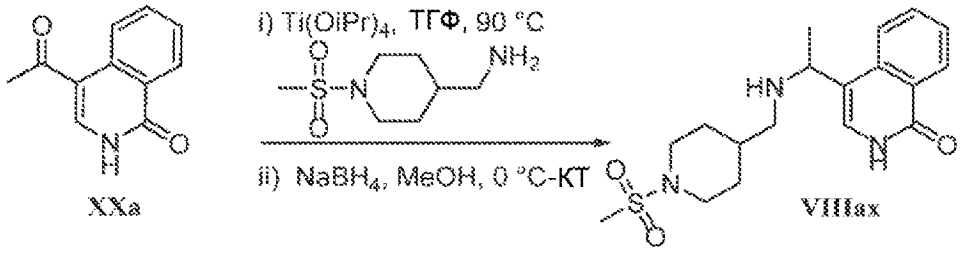
Рацемическую 1-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIaw**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: ChiralpakIG(30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

1-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 201**). ЖХМС: m/z найдено 499,4/501,4 $[M+H]^+$, ВУ=7,06 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,42 (шс, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,77-7,80 (м, 1H), 7,66-7,72 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,29 (т, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,80-5,85 (м, 1H), 4,05-4,17 (м, 1H), 3,51-3,58 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 2H), 2,29-2,54 (м, 1H), 1,81-2,01 (м, 4H), 1,44-1,45 (м, 3H), 1,07-1,31 (м, 3H), 0,70-0,94 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,31 мин, Колонка: ChiralpakIG-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 202**). ЖХМС: m/z найдено 499,4/501,4 $[M+H]^+$, ВУ=7,06 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,42 (шс, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,77-7,80 (м, 1H), 7,66-7,72 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,29 (т, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,80-5,85 (м, 1H), 4,05-4,17 (м, 1H), 3,51-3,58 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 2H), 2,29-2,54 (м, 1H), 1,81-2,01 (м, 4H), 1,44-1,45 (м, 3H), 1,07-1,31 (м, 3H), 0,70-0,94 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,99 мин, Колонка: ChiralpakIG-3

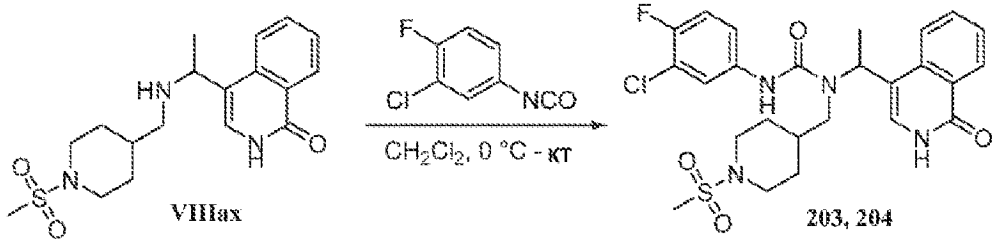
(150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-(((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIax)



К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 3 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,46 г (2,4 ммоль 1,5 экв.) (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метанамина, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,12 г (3,2 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл *н*-пентана с получением 0,40 г (1,1 ммоль, 68%) 4-(1-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIax**). ЖХМС: m/z найдено 364,4 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 203 и 204)



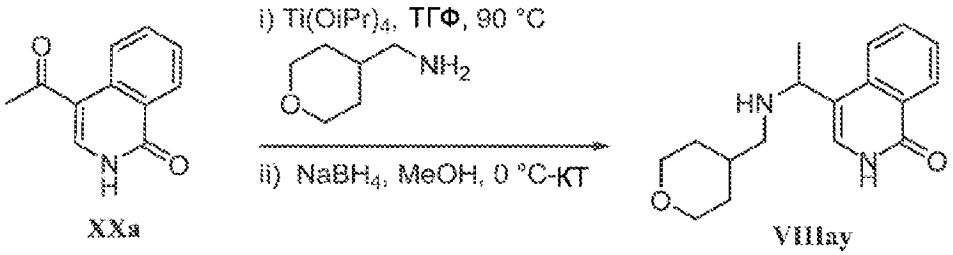
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIax**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: ChiralcelOD-H (30×250 мм) 5μ, 65% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 203**). ЖХМС: m/z найдено 535,4/537,4 $[M+H]^+$, ВУ=7,19 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,41 (шс, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 2H),

7,47-7,53 (м, 2H), 7,34 (т, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,84-5,87 (м, 1H), 3,33-3,39 (м, 1H), 3,21-3,27 (м, 1H), 2,97-3,02 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,24-2,30 (м, 1H), 2,14-2,20 (м, 1H), 1,46-1,50 (м, 4H), 1,06-1,22 (м, 3H), 0,74-0,80 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,42 мин, Колонка: ChiralcelOD-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 204**). ЖХМС: m/z найдено 535,4/537,4 $[M+H]^+$, ВУ=7,10 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,41 (шс, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,34 (т, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,84-5,87 (м, 1H), 3,33-3,39 (м, 1H), 3,21-3,27 (м, 1H), 2,97-3,02 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,24-2,30 (м, 1H), 2,14-2,20 (м, 1H), 1,46-1,50 (м, 4H), 1,06-1,22 (м, 3H), 0,74-0,80 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,95 мин, Колонка: ChiralcelOD-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

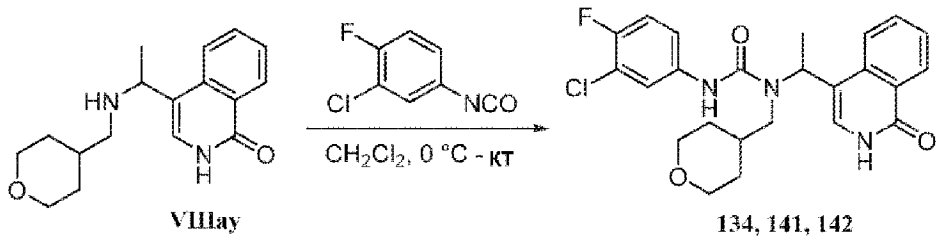
4-(1-(((Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIay)



XXa VIIIay

К раствору 0,2 г (1,1 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 2 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,18 г (1,6 ммоль 1,5 экв.) (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина, затем 2 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,08 г (2,1 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,25 г (0,87 ммоль, 82%) 4-(1-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIay**). ЖХМС: m/z найдено 287,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,18 (шс, 1H), 8,21-8,25 (м, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,68-7,74 (м, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,14 (шс, 1H), 3,99-4,04 (м, 1H), 3,77-3,83 (м, 2H), 3,19-3,28 (м, 2H), 2,36-2,42 (м, 1H), 2,24-2,30 (м, 1H), 1,53-1,69 (м, 4H), 1,31 (д, 3H), 1,02-1,15 (м, 2H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)мочевина (Соединения 134, 141 и 142)



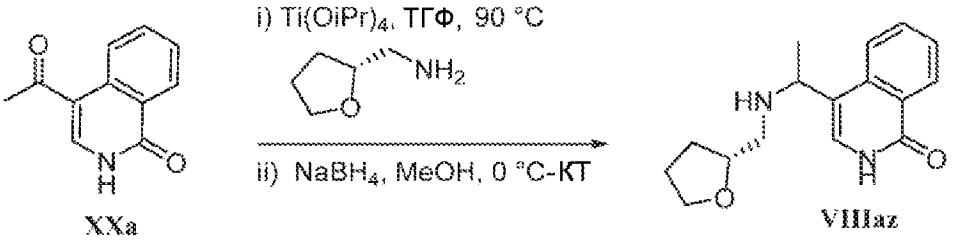
VIIIay 134, 141, 142

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)мочевину (**Соединение134**) синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIay**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Lux cellulose-2(30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 141**). ЖХМС: m/z найдено 458,3/460,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,59 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шс, 1Н), 8,45 (шс, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,81-7,84 (м, 1Н), 7,71-7,75 (м, 2Н), 7,47-7,53 (м, 2Н), 7,33 (т, 1Н), 7,23 (д, 1Н), 5,84-5,88 (м, 1Н), 3,54-3,63 (м, 2Н), 2,91-3,06 (м, 2Н), 2,80-2,86 (м, 1Н), 2,67-2,71 (м, 1Н), 1,48 (д, 3Н), 1,15-1,23 (м, 2Н), 0,98-1,10 (м, 2Н), 0,76-0,82 (м, 1Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,56 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 142**). ЖХМС: m/z найдено 458,3/460,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,58 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шс, 1Н), 8,45 (шс, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,81-7,84 (м, 1Н), 7,71-7,75 (м, 2Н), 7,47-7,53 (м, 2Н), 7,33 (т, 1Н), 7,23 (д, 1Н), 5,84-5,88 (м, 1Н), 3,54-3,63 (м, 2Н), 2,91-3,06 (м, 2Н), 2,80-2,86 (м, 1Н), 2,67-2,71 (м, 1Н), 1,48 (д, 3Н), 1,15-1,23 (м, 2Н), 0,98-1,10 (м, 2Н), 0,76-0,82 (м, 1Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,55 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-((((R)-Тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2Н)-он (VIIIaz)

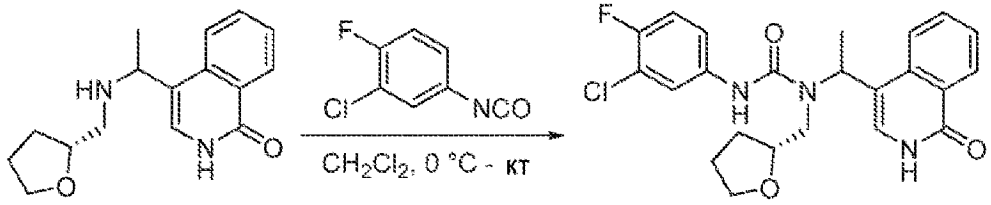


XXa VIIIaz

К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2Н)-она (**XXa**) в 3 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,24 г (2,4 ммоль 1,5 экв.) (R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанамина, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°С в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°С. Смесь разбавляют 3 мл метанола и добавляют 0,12 г (3,2 ммоль, 2,0

экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,32 г (1,17 ммоль, 73%) 4-(1-((((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIaz**). ЖХМС: m/z найдено 273,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16 (шс, 1H), 8,22-8,24 (м, 1H), 8,01 (т, 1H), 7,68-7,74 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 4,04-4,10 (м, 1H), 3,82-3,87 (м, 1H), 3,66-3,74 (м, 1H), 3,54-3,62 (м, 1H), 2,44-2,54 (м, 2H), 1,71-1,88 (м, 4H), 1,48-1,54 (м, 1H), 1,32 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина (Соединение155 и 156)



VIIIaz **155, 156**

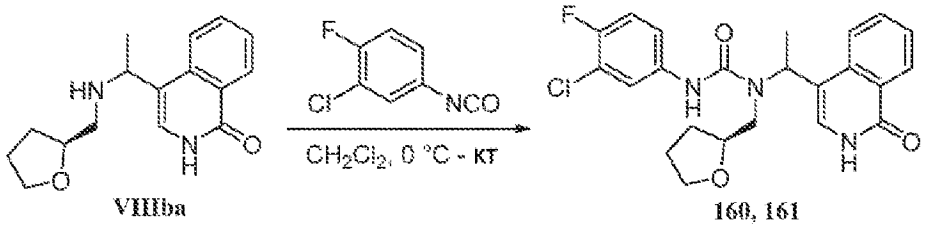
Диастереомерную 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIaz**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Диастереомеры затем разделяют полупрепаративной ЖХВД.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина: Диастереомер I (**Соединение 155**). ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1 $[M+H]^+$, ВУ=7,41 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (шс, 1H), 8,94 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,21-7,25 (м, 2H), 5,78-5,83 (м, 1H), 3,76-3,81 (м, 1H), 3,50-3,56 (м, 1H), 3,16-3,26 (м, 2H), 2,98-3,04 (м, 1H), 1,68-1,75 (м, 1H), 1,50-1,60 (м, 2H), 1,46 (д, 3H), 1,27-1,33 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,06 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина: Диастереомер II (**Соединение 156**). ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1 $[M+H]^+$, ВУ=7,11 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,39 (шс, 1H), 8,97 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 2H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 2H), 7,18-7,20 (м, 1H), 5,90-5,93 (м, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,63-3,68 (м, 1H), 3,53-3,59 (м, 1H), 3,17-3,22 (м, 2H), 1,60-1,66 (м, 2H), 1,46-1,55 (м, 4H), 1,15-1,23 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,50 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-

тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина (Соединения 160 и 161)

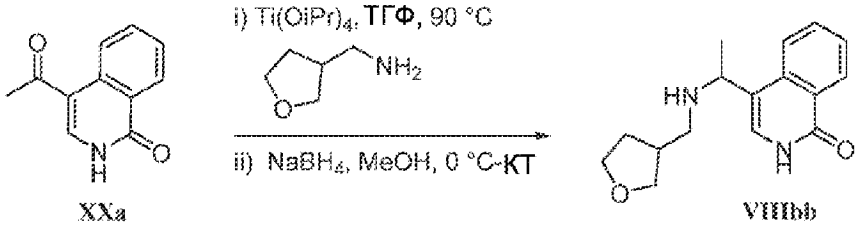


Диастереомерную 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIba**, синтезирован из 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) и (S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанамин) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Диастереомеры затем разделяют полупрепаративной ЖХВД.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина: Диастереомер I (**Соединение 160**). ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1 $[M+H]^+$, ВУ=7,60 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,39 (шс, 1Н), 8,97 (шс, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,79-7,82 (м, 1Н), 7,72-7,76 (м, 2Н), 7,48-7,52 (м, 1Н), 7,30-7,35 (м, 2Н), 7,18-7,20 (м, 1Н), 5,90-5,93 (м, 1Н), 3,74-3,78 (м, 1Н), 3,63-3,68 (м, 1Н), 3,53-3,59 (м, 1Н), 3,17-3,22 (м, 2Н), 1,60-1,66 (м, 2Н), 1,46-1,55 (м, 4Н), 1,15-1,23 (м, 1Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,02 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×4,6 мм), 5 μ, 55% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина: Диастереомер II (**Соединение 161**). ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1 $[M+H]^+$, ВУ=7,47 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (шс, 1Н), 8,94 (шс, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,79-7,82 (м, 1Н), 7,72-7,76 (м, 1Н), 7,59 (д, 1Н), 7,50 (т, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 7,21-7,25 (м, 2Н), 5,78-5,53 (м, 1Н), 3,76-3,81 (м, 1Н), 3,50-3,56 (м, 1Н), 3,16-3,26 (м, 2Н), 2,98-3,04 (м, 1Н), 1,68-1,75 (м, 1Н), 1,50-1,60 (м, 2Н), 1,46 (д, 3Н), 1,27-1,33 (м, 1Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=8,51 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×4,6 мм), 5 μ, 55% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

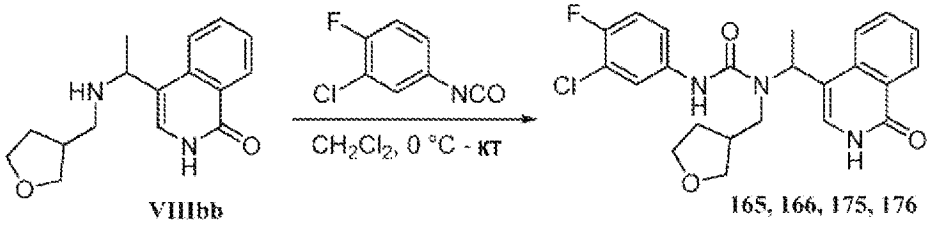
4-(1-(((Тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIbb)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 15 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,41 г (4,0 ммоль 1,5 экв.) рацемического (тетрагидрофуран-3-ил)метанамина, затем 7 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°С в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°С. Смесь разбавляют 10 мл метанола и добавляют 0,20 г

(5,2 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 30 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 20 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 70-10% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,35 г (1,28 ммоль, 48%) 4-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbb**) в виде смеси рацемических диастереомеров. ЖХМС: m/z найдено 273,1 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина (Соединения 165, 166, 175 и 176)



Диастереомерную 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbb**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Диастереомеры затем разделяют хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка, элюируя линейным градиентом 30-70% ацетонитрил с водой) с получением диастереомерных пар A и B. Каждый диастереомер затем разделяют на отдельные энантиомеры СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

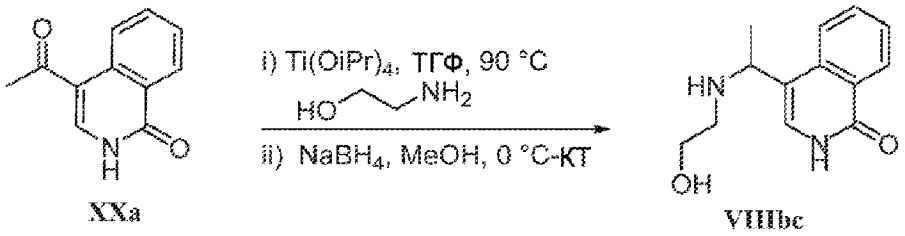
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина: Диастереомер IA (**Соединение 165**). ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1 $[M+H]^+$, ВУ=7,34 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,41 (шд, 1H), 8,54 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,34 (т, 1H), 7,23 (шд, 1H), 5,79-5,83 (м, 1H), 3,55-3,60 (м, 1H), 3,33-3,40 (м, 1H), 3,17-3,21 (м, 1H), 3,00-3,06 (м, 2H), 2,71-2,76 (м, 1H), 2,03-2,09 (м, 1H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,38-1,43 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,54 мин, Колонка:(R, R) Whelk-01 (250×4,6 мм), 5 μ, 55% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина: Диастереомер IIA (**Соединение 166**). ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1 $[M+H]^+$, ВУ=7,34 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,41 (шд, 1H), 8,54 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,34 (т, 1H), 7,23 (шд, 1H), 5,79-5,83 (м, 1H), 3,55-3,60 (м, 1H), 3,33-3,40 (м, 1H), 3,17-3,21 (м, 1H), 3,00-3,06 (м, 2H), 2,71-2,76 (м, 1H), 2,03-2,09 (м, 1H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,38-1,43 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=9,27 мин, Колонка:(R, R) Whelk-01 (250×4,6 мм), 5 μ, 55% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина: Диастереомер IB (**Соединение 175**). ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1 $[M+H]^+$, ВУ=7,55 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,41 (шд, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,74-7,78 (м, 2H), 7,45-7,53 (м, 2H), 7,34 (т, 1H), 7,24 (шд, 1H), 5,80-5,84 (м, 1H), 3,42-3,47 (м, 1H), 3,31-3,37 (м, 1H), 3,22-3,27 (м, 2H), 3,07-3,16 (м, 2H), 1,85-1,91 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,34-1,40 (м, 1H), 1,01-1,06 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,30 мин, Колонка: Chiralpak IC-3(250×4,6 мм), 5 μ, 55% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина: Диастереомер IIB (**Соединение 176**). ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1 $[M+H]^+$, ВУ=7,55 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,41 (шд, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,74-7,78 (м, 2H), 7,45-7,53 (м, 2H), 7,34 (т, 1H), 7,24 (шд, 1H), 5,80-5,84 (м, 1H), 3,42-3,47 (м, 1H), 3,31-3,37 (м, 1H), 3,22-3,27 (м, 2H), 3,07-3,16 (м, 2H), 1,85-1,91 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,34-1,40 (м, 1H), 1,01-1,06 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,68 мин, Колонка: Chiralpak IC-3(250×4,6 мм), 5 μ, 55% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

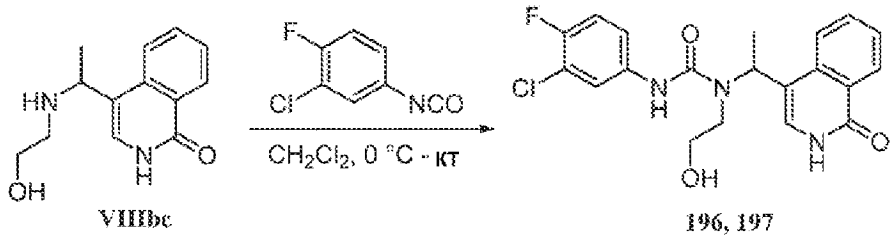
4-(1-((2-Гидроксиэтил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIbc)



XXa VIIIbc

К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 3 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,14 г (2,4 ммоль 1,5 экв.) 2-аминоэтан-1-ола, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,12 г (3,2 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,26 г (1,1 ммоль, 70%) 4-(1-((2-гидроксиэтил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbc**). ЖХМС: m/z найдено 222,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (шс, 1H), 8,22-8,25 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,48 (шс, 1H), 4,07-4,14 (м, 1H), 3,40-3,46 (м, 2H), 3,37 (шс, 1H), 2,51-2,59 (м, 2H), 1,32 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 196 и 197)

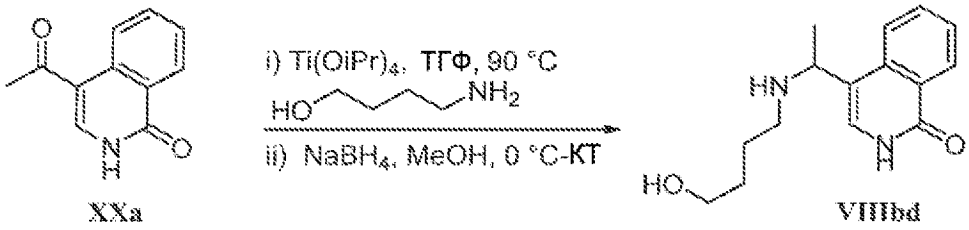


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((2-гидроксиэтил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbc**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 80% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 196**). ЖХМС: m/z найдено 404,2/406,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,90 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шс, 1Н), 9,20 (шс, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,73-7,79 (м, 2Н), 7,65 (д, 1Н), 7,51 (т, 1Н), 7,30-7,35 (м, 2Н), 7,19 (д, 1Н), 5,80-5,84 (м, 1Н), 5,37 (шс, 1Н), 3,11-3,21 (м, 3Н), 2,85-2,91 (м, 1Н), 1,45 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,21 мин, Колонка: Chiralcel OD-H (150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 197**). ЖХМС: m/z найдено 404,2/406,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,90 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шс, 1Н), 9,20 (шс, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,73-7,79 (м, 2Н), 7,65 (д, 1Н), 7,51 (т, 1Н), 7,30-7,35 (м, 2Н), 7,19 (д, 1Н), 5,80-5,84 (м, 1Н), 5,37 (шс, 1Н), 3,11-3,21 (м, 3Н), 2,85-2,91 (м, 1Н), 1,45 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,81 мин, Колонка: Chiralcel OD-H (150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

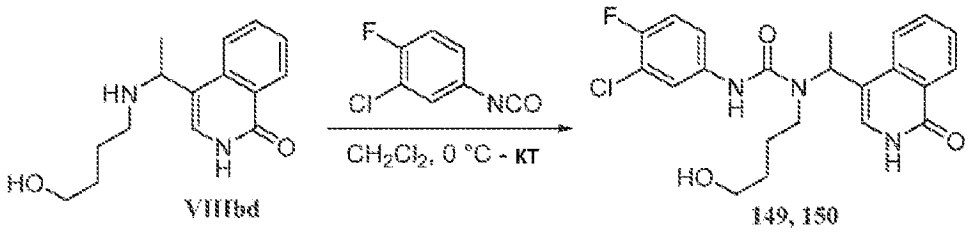
4-(1-((4-Гидроксибутил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIbd)



К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 3 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,21 г (2,4 ммоль 1,5 экв.) 4-аминобутан-1-ол, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и 0,12 г (3,2 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия добавляют. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4),

фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 30 мл *трет*-бутилметилловым эфиром с получением 0,2 г (0,76 ммоль, 48%) 4-(1-((4-гидроксибутил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbd**). ЖХМС: m/z найдено 261,5 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,38 (шс, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,18-4,23 (м, 1H), 3,61-3,64 (м, 2H), 2,67-2,70 (м, 2H), 1,74 (шс, 1H), 1,53-1,68 (м, 5H), 1,47 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 149 и 150)

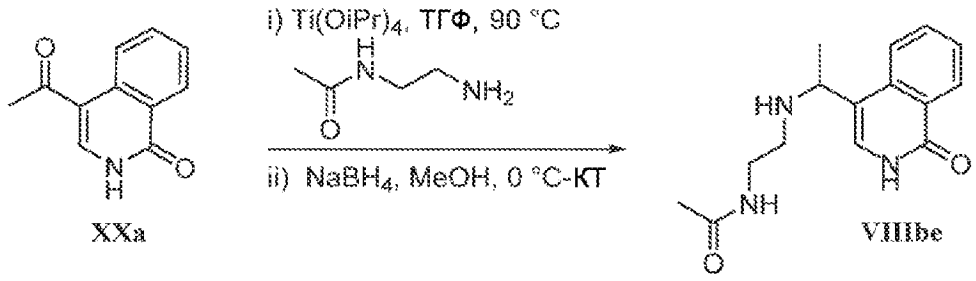


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((4-гидроксибутил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbd**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 80% CO_2:MeOH, скорость потока 60 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 149**). ЖХМС: m/z найдено 432,2/434,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,80 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шс, 1H), 8,39 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,84-5,87 (м, 1H), 4,46 (шс, 1H), 3,11-3,19 (м, 2H), 3,02-3,10 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,16-1,24 (м, 3H), 0,81-0,87 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,59 мин, Колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

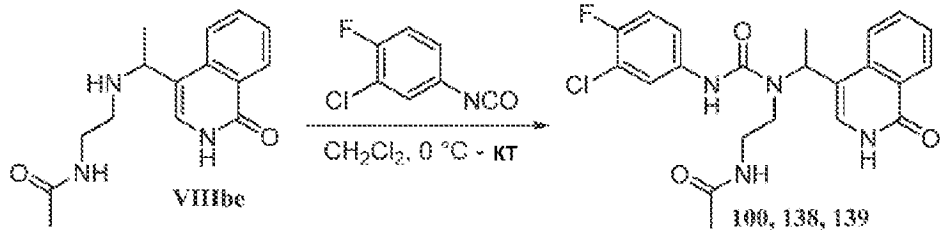
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 150**). ЖХМС: m/z найдено 432,2/434,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,80 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шс, 1H), 8,39 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,84-5,87 (м, 1H), 4,46 (шс, 1H), 3,11-3,19 (м, 2H), 3,02-3,10 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,16-1,24 (м, 3H), 0,81-0,87 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,07 мин, Колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

N-(2-(1-(1-Гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)этил)ацетамид (VIIIbe)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,41 г (4,0 ммоль 1,5 экв.) N-(2-аминоэтил)ацетамида, затем 5 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этилацетата. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка, элюируя линейным градиентом 10-60% метанол/вода) с получением 0,4 г (1,46 ммоль, 54%) N-(2-(1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)этил)ацетамида (**VIIIbe**).

N-(2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамид (Соединения 100, 138 и 139)

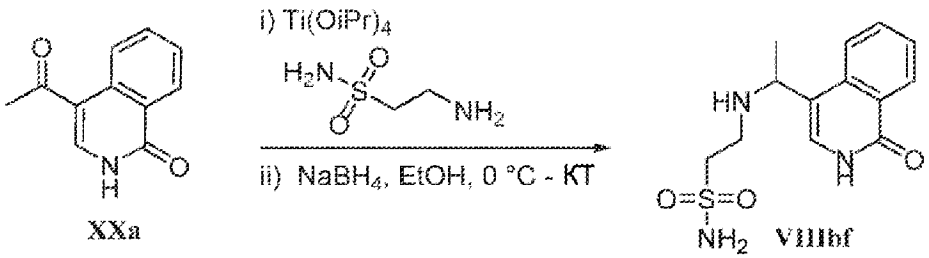


Рацемический N-(2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамид **(Соединение100)** синтезируют по методике, описанной выше, из N-(2-(1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)этил)ацетамида (**VIIIbe**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IA (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

N-(2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамид: Энантиомер I (**Соединение 138**). ЖХМС: m/z найдено 445,0/447,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (с, 1H),9,31 (с, 1H), 8,25(д, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,76 (т, 1H),7,60-7,65 (м, 2H),7,52 (т, 1H), 7,37 (т, 1H),7,23 (д, 1H), 5,84 (кв, 1H), 3,08 (т, 2H), 2,67(с, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,78 (с, 3H),1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,13 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

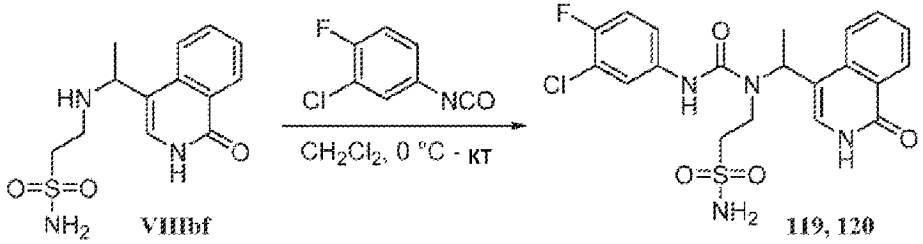
N-(2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамид: Энантиомер II (**Соединение 139**). ЖХМС: m/z найдено 445,0/447,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (с, 1H),9,31 (с, 1H), 8,25(д, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,76 (т, 1H),7,60-7,65 (м, 2H),7,52 (т, 1H), 7,37 (т, 1H),7,23 (д, 1H), 5,84 (кв, 1H), 3,08 (т, 2H), 2,67(с, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,78 (с, 3H),1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,64 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

2-(1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этиламино)этансульфонамид (VIIIbf)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл изопропоксида титана (IV) в атмосфере азота добавляют 0,49 г (4,0 ммоль 1,5 экв.) 2-аминоэтансульфонамида и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь охлаждают до 0°C, разбавляют 5 мл этанол и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этанола. Фильтрат концентрируют в вакууме, и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка, элюируя линейным градиентом 10-60% метанол и вода) с получением 0,4 г (1,35 ммоль, 50%) 2-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этиламино)этансульфонамид (**VIIIbf**). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,20 (с, 1H),8,25 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,74 (т, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 4,12 (кв, 1H), 3,12 (м, 2H),2,86 (м, 2H), 2,36(с, 1H), 1,43 (д, 3H).

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этансульфонамид (Соединения 119 и 120)



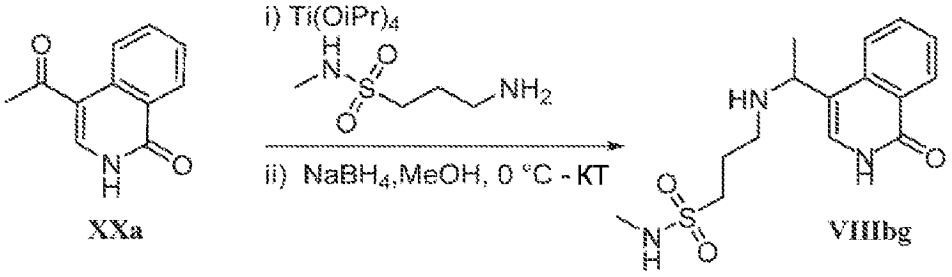
Рацемический 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этансульфонамид синтезируют по методике, описанной выше, из 2-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этиламино)этансульфонамида (**VIIIbf**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IA (30×250 мм) 5μ, 50% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этансульфонамид: Энантиомер I (**Соединение 119**). ЖХМС: m/z найдено 467,3/469,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,16 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,22 (шс, 1H),8,70 (шс, 1H), 8,27(д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,77 (т, 1H),7,61 (д, 1H),7,47-7,54 (м, 2H), 7,37 (т, 1H),7,23 (с, 1H), 6,84 (шс, 2H), 5,75 (м, 1H), 3,46 (т, 2H), 3,03(м, 1H), 2,66 (м, 1H), 1,52 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,16 мин, ChiralpakIG-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этансульфонамид: Энантиомер II (**Соединение 120**). ЖХМС: m/z найдено

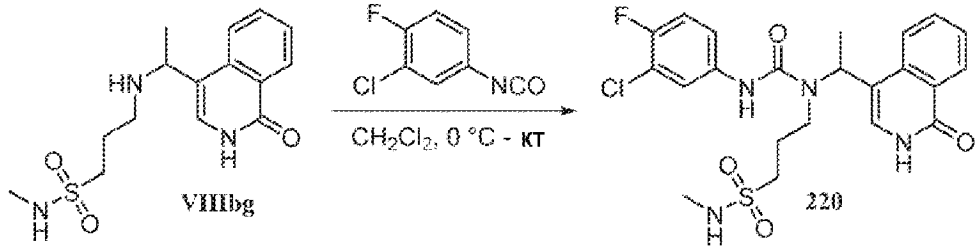
467,2/469,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,07 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,22 (шс, 1H),8,70 (шс, 1H), 8,27(д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,77 (т, 1H),7,61 (д, 1H),7,47-7,54 (м, 2H), 7,37 (т, 1H),7,23 (с, 1H), 6,84 (шс, 2H), 5,75 (м, 1H), 3,46 (т, 2H), 3,03(м, 1H), 2,66 (м, 1H), 1,52 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,29 мин, ChiralpakIG-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

N-Метил-3-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-сульфонамид (VIIIbg)



К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 3мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,49 г (3,2 ммоль,2,0 экв.) 3-амино-N-метилпропан-1-сульфонамида, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до 0°C, разбавляют 3 мл этанол и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь затем разбавляют 15 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 15 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 2×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 15 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют *в вакууме*. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка, элюируя 40% метанол в воде) с получением 0,14 г (0,43 ммоль, 27%) N-метил-3-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-сульфонамида (**VIIIbg**). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,19 (шс, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,23-8,27 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 9,97-8,01 (м, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,53-7,58 (м, 1H), 6,82 (шс, 1H), 4,02-4,07 (м, 1H), 2,99-3,12 (м, 4H), 2,53-2,54 (м, 3H), 1,71-1,82 (м, 2H), 1,31-1,36 (м, 3H).

3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропан-1-сульфонамид (Соединение 220)



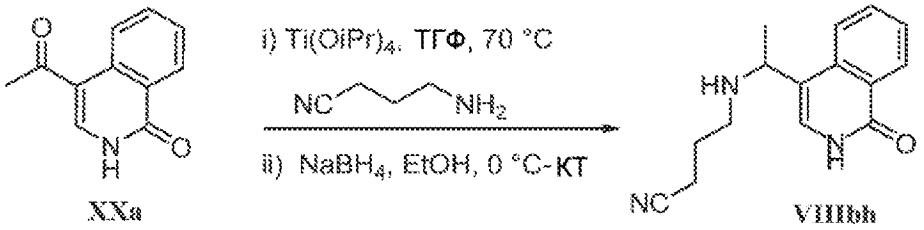
Рацемический 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропан-1-сульфонамид синтезируют по методике, описанной выше, из N-метил-3-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-сульфонамида (**VIIIbg**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем

разделяют СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропан-1-сульфонамид: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 495,1/497,1 $[M+H]^+$, ВУ=7,20 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,41 (шс, 1H), 8,41 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 7,68-7,76 (м, 2H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,35 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,79 (шс, 1H), 5,82-5,86 (м, 1H), 3,14-3,18 (м, 2H), 2,75-2,81 (м, 2H), 2,37 (д, 3H), 1,53-1,61 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,36-1,40 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,26 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

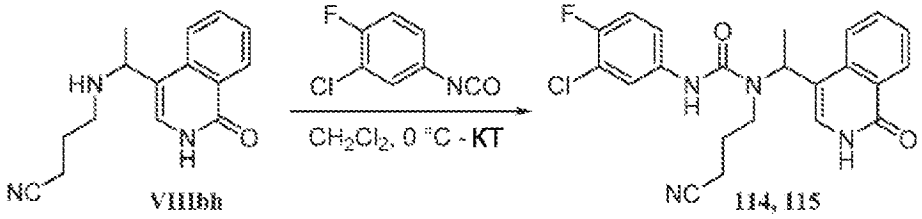
3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропан-1-сульфонамид: Энантиомер II (**Соединение 220**). ЖХМС: m/z найдено 495,1/497,1 $[M+H]^+$, ВУ=7,17 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,41 (шс, 1H), 8,41 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 7,68-7,76 (м, 2H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,35 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,79 (шс, 1H), 5,82-5,86 (м, 1H), 3,14-3,18 (м, 2H), 2,75-2,81 (м, 2H), 2,37 (д, 3H), 1,53-1,61 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,36-1,40 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=8,12 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-(1-Гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)бутаннитрил (VIIIbh)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,32 г (2,7 ммоль 1,0 экв.) 4-аминобутаннитрил, затем 5 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 70°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл этанол и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этанолом. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка, элюируя линейным градиентом 10-60% метанол и вода) с получением 0,47 г (1,39 ммоль, 52%) 4-(1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)бутаннитрила (**VIIIbh**).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 114 и 115)

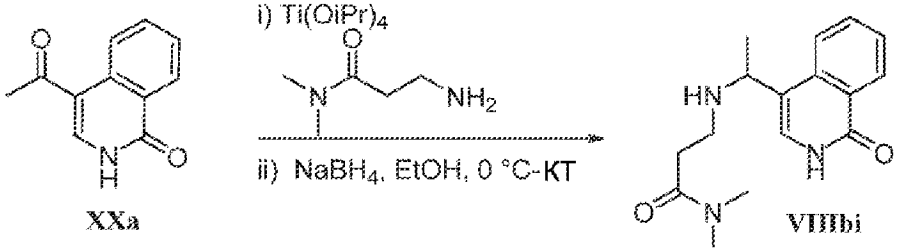


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)бутаннитрила (**VIIIbh**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IA (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 114**). ЖХМС: m/z найдено 427,2/429,2 $[M+H]^+$, 6,44 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (с, 1H),8,46 (с, 1H), 8,26(д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,76 (т, 1H),7,68 (д, 1H),7,52 (т, 2H), 7,36 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,83 (кв, 1H), 3,16 (м, 2H), 2,26 (т, 2H), 1,55 (м, 1H), 1,48 (д, 3H), 1,12 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,75 мин, Колонка: Chiralcel IG-3(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 115**). ЖХМС: m/z найдено 427,2/429,2 $[M+H]^+$, 6,44 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (с, 1H),8,46 (с, 1H), 8,26(д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,76 (т, 1H),7,68 (д, 1H),7,52 (т, 2H), 7,36 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,83 (кв, 1H), 3,16 (м, 2H), 2,26 (т, 2H), 1,55 (м, 1H), 1,48 (д, 3H), 1,12 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,56 мин, Колонка: Chiralcel IG-3(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

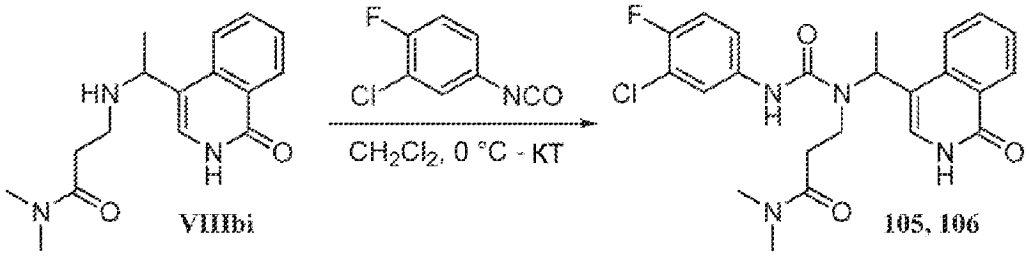
3-(1-(1-Гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)-N,N-диметилпропанамид (VIIIbi)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл изопропоксида титана (IV) в атмосфере азота добавляют 0,46 г (4,0 ммоль 1,5 экв.) 3-амино-N,N-диметилпропанамида и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл этанол и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этанола. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией с

обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка, элюируя линейным градиентом 10-60% метанол/вода) с получением 0,4 г (1,39 ммоль, 52%) 3-(1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)-N,N-диметилпропанамида (**VIIIbi**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,18 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,73 (т, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 4,10 (кв, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,69(т, 2H), 2,50 (т, 2H), 1,34 (д, 3H).

3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамид (Соединения 105 и 106)

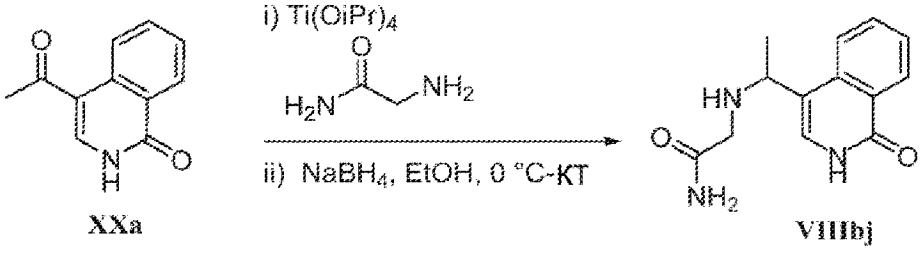


Рацемический 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамид синтезируют по методике, описанной выше, из 3-(1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)-N,N-диметилпропанамида (**VIIIbi**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IA (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамид: Энантиомер I (**Соединение 105**). ЖХМС: m/z найдено 459,3/461,3 $[M+H]^+$, 5,89 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,22 (с, 1H),9,50 (с, 1H), 8,26(д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,77 (т, 1H),7,61 (д, 1H),7,54 (т, 1H), 7,45 (т, 1H),7,35 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,84 (кв, 1H), 3,44 (т, 2H), 2,69(с, 3H), 2,39 (т, 3H), 1,93-2,07 (м, 2H), 1,47 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,29 мин, Колонка: ChiralcelOD (150×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамид: Энантиомер II (**Соединение 106**). ЖХМС: m/z найдено 459,3/461,3 $[M+H]^+$, 5,86 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,22 (с, 1H),9,50 (с, 1H), 8,26(д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,77 (т, 1H),7,61 (д, 1H),7,54 (т, 1H), 7,45 (т, 1H),7,35 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,84 (кв, 1H), 3,44 (т, 2H), 2,69(с, 3H), 2,39 (т, 3H), 1,93-2,07 (м, 2H), 1,47 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,84 мин, Колонка: ChiralcelOD (150×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

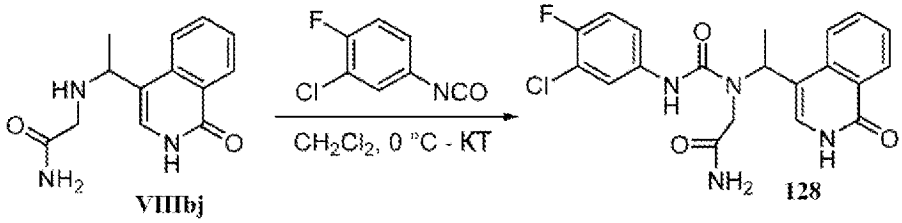
2-((1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)ацетамид (VIIIbj)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл

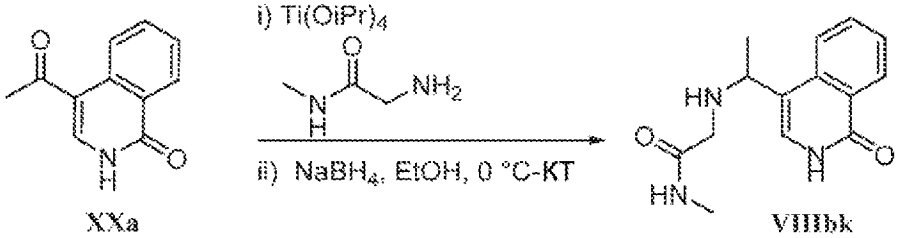
изопропоксида титана (IV) в атмосфере азота добавляют 0,29 г (4,0 ммоль 1,5 экв.) 2-аминоацетамида и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл этанол и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этанола. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка, элюируя линейным градиентом 10-60% метанол и вода) с получением 0,29 г (1,1 ммоль, 44%) 2-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)ацетамида (**VIIIbj**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,20 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H),7,99 (д, 1H),7,74 (т, 1H),7,51 (т,2H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,06 (кв,1H), 2,95-3,09 (м, 2H), 1,35 (д, 3H).

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)ацетамид (Соединение128)



Рацемический 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) ацетамид (**Соединение128**) синтезируют по методике, описанной выше, из 2-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)ацетамида (**VIIIbj**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 417,1/419,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,20 (шс, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,23 (д, 1H),7,79 (д, 1H), 7,65-7,73 (м,2H), 7,50 (т, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,96(с,1H), 5,85 (д, 1H), 3,85 (д,1H), 3,56 (д, 1H), 1,41 (д, 3H).

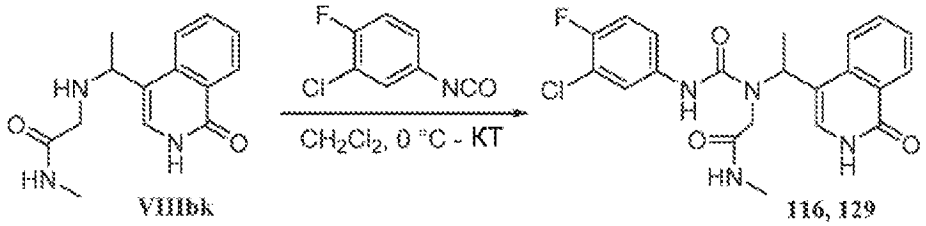
N-Метил-2-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)ацетамид (VIIIbk)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл изопропоксида титана (IV) в атмосфере азота добавляют 0,35 г (4,0 ммоль 1,5 экв.) 2-амино-N-метилацетамида гидрохлорида и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл этанола и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и

перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этанола. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка, элюируя линейным градиентом 10-60% метанол и вода) с получением 0,46 г (1,4 ммоль, 52%) N-метил-2-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)ацетамида (**VIIIbk**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,20 (шс, 1H),8,25 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,75 (т, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,23 (д, 1H),7,18 (с, 1H), 4,10 (кв, 1H), 3,07(т, 2H), 2,58(д, 3H), 1,36 (д, 3H).

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилацетамид (Соединения 116 и 129)

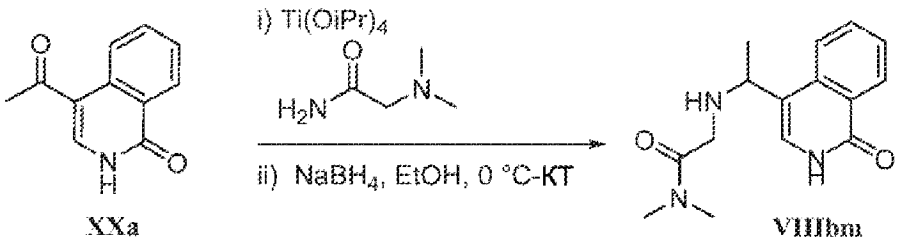


2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилацетамид **(Соединение116)** синтезируют по методике, описанной выше, из N-метил-2-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)ацетамида (**VIIIbk**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IA (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилацетамид: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 431,3/433,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,29 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (с, 1H),8,90 (с, 1H), 8,23(д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,73 (т, 1H),7,59-7,66 (д, 2H),7,50 (т, 1H), 7,40 (т, 1H),7,33 (т, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,84 (кв, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,60(д,1H), 2,36 (д, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,66 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (150×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

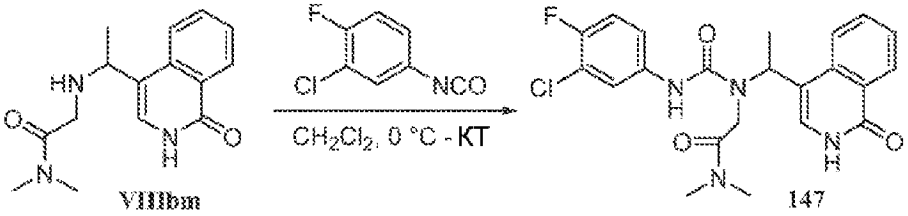
2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилацетамид: Энантиомер II (**Соединение 129**). ЖХМС: m/z найдено 431,3/433,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,29 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (с, 1H),8,90 (с, 1H), 8,23(д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,73 (т, 1H),7,59-7,66 (д, 2H),7,50 (т, 1H), 7,40 (т, 1H),7,33 (т, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,84 (кв, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,60(д,1H), 2,36 (д, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,03 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (150×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

N,N-диметил-2-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этиламино)ацетамид (VIIIbm)



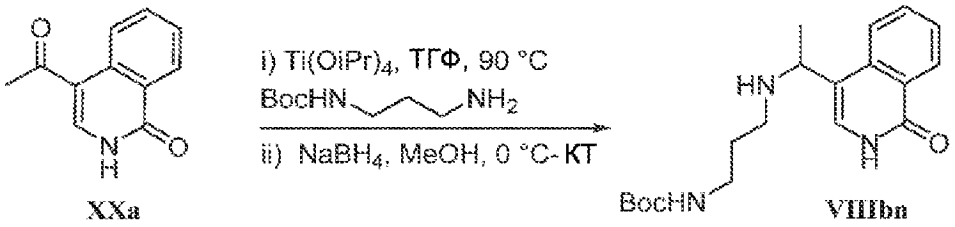
К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл изопропоксида титана (IV) в атмосфере азота добавляют 0,4 г (4,0 ммоль 1,5 экв.) 2-амино-N,N-диметилацетамида и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл этанола и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этанола. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка, элюируя линейным градиентом 10-60% метанол и вода) с получением 0,2 г (0,7 ммоль, 27%) N,N-диметил-2-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этиламино)ацетамида (**VIIIbm**). ЖХМС: m/z найдено 274,5 $[M+H]^+$.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилацетамид (Соединение147)



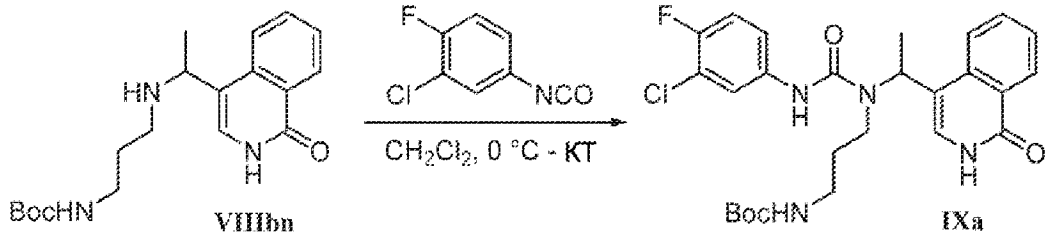
Рацемический 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилацетамид (**Соединение147**) синтезируют по методике, описанной выше, из N,N-диметил-2-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этиламино)ацетамида (**VIIIbm**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 445,1/447,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (с, 1H),8,51 (с, 1H), 8,22(д, 1H), 7,65-7,74 (м, 3H), 7,49 (т, 1H),7,27-7,35 (м, 2H),7,16 (д, 1H), 5,86 (кв, 1H), 4,13 (д, 1H), 3,75(д,1H), 2,83 (с, 3H), 2,63 (с,3H), 1,40 (д, 3H).

***трет*-Бутил (3-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)пропил)карбамат (VIIIbn)**



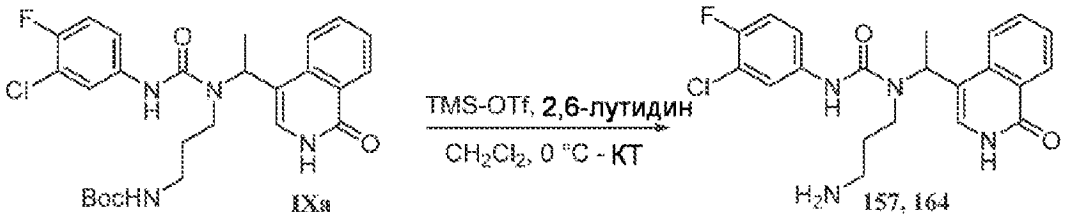
К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 3 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,42 г (2,4 ммоль 1,5 экв.) *трет*-бутил (3-аминопропил)карбамата, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,12 г (3,2 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата, и фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,39 г (1,1 ммоль, 70%) *трет*-бутил (3-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)пропил)карбамата (**VIIIbn**). ЖХМС: m/z найдено 346,4 $[M+H]^+$.

***трет*-Бутил (3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропил)карбамат (IXa)**



Рацемический *трет*-бутил (3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропил)карбамат (**IXa**) синтезируют по методике, описанной выше, из *трет*-бутил (3-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)пропил)карбамата (**VIIIbn**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 517,1/519,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шд, 1H), 6,34 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,79-7,83 (м, 1H), 7,66-7,75 (м, 2H), 7,46-7,55 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,64 (шт, 1H), 5,80-5,84 (м, 1H), 3,01-3,08 (м, 2H), 2,68-2,75 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,29-1,36 (м, 10H), 1,11-1,16 (м, 1H).

1-(3-Аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 157 и 164)



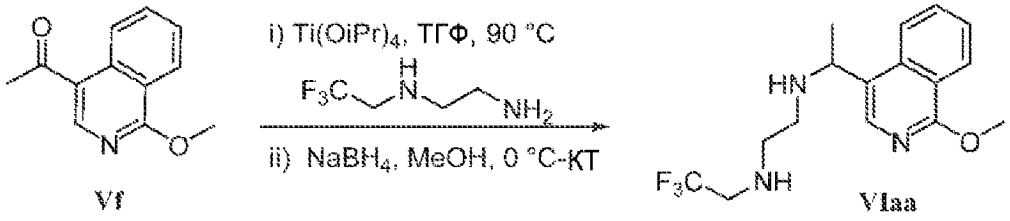
К раствору 0,9 г (1,7 ммоль, 1,0 экв.) *трет*-бутил (3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропил)карбамата (**IXa**) в 10 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 2,48 мл (20,9 ммоль, 12,0 экв.) 2,6-лутидина, затем медленно добавляют 1,9 мл (10,5 ммоль, 6,0 экв.) триметилсилилтрифторметансульфоната в течение приблизительно 10 мин. Смесь нагревают до комнатной температуры и

перемешивают в течение 16 ч. Реакцию гасят 20 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×30 мл 20% метанол в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией с обращенной фазой (REVERLIS® C18 колонка, элюируя линейным градиентом 10-20% [0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле]/[0,1% муравьиная кислота в воде]) с получением 0,35 г (0,84 ммоль, 48%) рацемической 1-(3-аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины (**Соединение 157**). ЖХМС: m/z найдено 417,4/419,4 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (30×250 мм) 5μ, 75% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

1-(3-Аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 417,4/419,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,85-5,89 (м, 1H), 3,17-3,20 (м, 2H), 2,21-2,26 (м, 1H), 2,08-2,12 (м, 1H), 1,46 (д, 3H), 1,08-1,12 (м, 1H), 0,69-0,76 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,35 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3(150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-(3-Аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 164**). ЖХМС: m/z найдено 417,4/419,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 2H), 7,62 (д, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,85-5,89 (м, 1H), 3,17-3,20 (м, 2H), 2,21-2,26 (м, 1H), 2,08-2,12 (м, 1H), 1,46 (д, 3H), 1,08-1,12 (м, 1H), 0,69-0,76 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,03 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3(150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

N^1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-N^2-(2,2,2-трифторэтил)этан-1,2-диамин (VIaa)

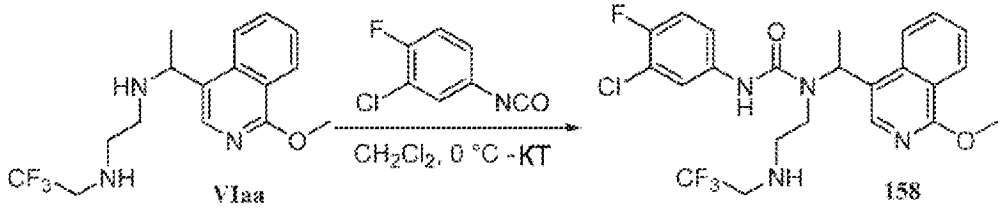


Vf VIaa

К раствору 2,0 г (10,0 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 20 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 1,1 г (7,5 ммоль 1,5 экв.) N^1-(2,2,2-трифторэтил)этан-1,2-диамин, затем 20 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 10 мл метанола и добавляют 0,76 г (20,0 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 25 мл этилацетата и двухфазную смесь экстрагируют 2×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат

(Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 30-45% этилацетата/гексана) с получением 1,0 г (3,1 ммоль, 30%) N^1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-N^2-(2,2,2-трифторэтил)этан-1,2-диамина (**VIaa**). ЖХМС: m/z найдено 328,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,32 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,73-7,79 (м, 1H), 7,58-7,64 (м, 1H), 4,28-4,35 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,11-3,21 (м, 2H), 2,61-2,69 (м, 3H), 2,43-2,54 (м, 2H), 2,33 (шс, 1H), 1,41 (д, 3H).

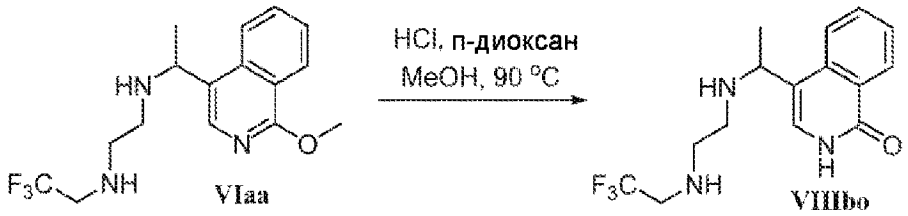
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил) амино)этил)мочевина (Соединение 158)



Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил) амино)этил)мочевину (**Соединение 158**) синтезируют по методике, описанной выше, из N^1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-N^2-(2,2,2-трифторэтил)этан-1,2-диамина (**VIaa**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола.

ЖХМС: m/z найдено 499,1/501,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,50 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,74-7,83 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,07-6,11 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,10-3,14 (м, 2H), 2,76-2,93 (м, 2H), 2,67-2,73 (м, 1H), 2,08-2,14 (м, 1H), 1,90-1,98 (м, 1H), 1,60 (д, 3H).

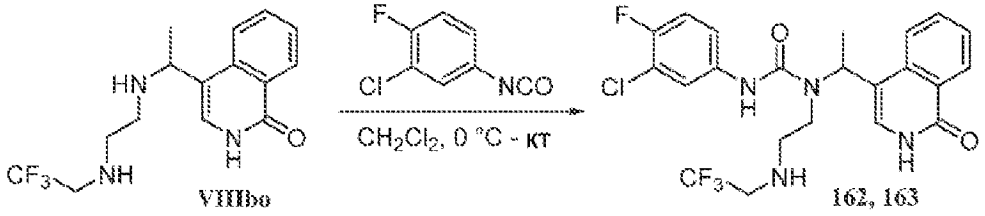
4-(1-((2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIbo)



К раствору 0,5 г (1,52 ммоль, 1,0 экв.) N^1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-N^2-(2,2,2-трифторэтил)этан-1,2-диамина (**VIaa**) в 2 мл метанола в герметично закрытой пробирке добавляют 5 мл 4 М раствора HCl в *п*-диоксане и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл *н*-пентаном, и полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме. Остаток повторно растворяют в 5 мл метанола и добавляют 2,5 г Amberlyst A-21 основной смолы. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтруют и смолу промывают 2×5 мл метанола. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток сушат в высоком вакууме с получением 0,5 г 4-(1-((2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbo**). ЖХМС: m/z найдено 314,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,46 (шс, 1H), 8,25-8,28 (м, 1H),

7,96-7,99 (м, 1H), 7,72-7,79 (м, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,45 (шс, 1H), 4,51-4,57 (м, 1H), 3,17-3,27 (м, 4H), 2,72-2,87 (м, 4H), 1,52 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевина (Соединения 162 и 163)

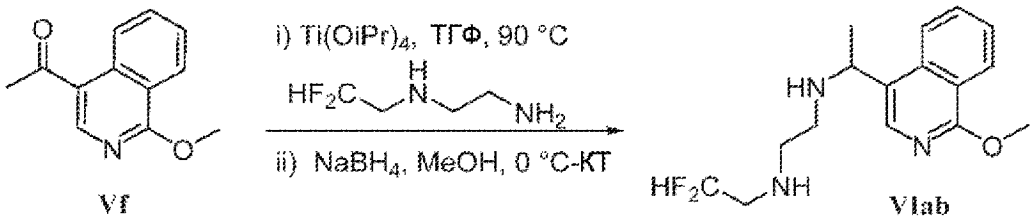


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbo**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 162**). ЖХМС: m/z найдено 485,3/487,4 $[M+H]^+$, ВУ=6,68 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шс, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,23-8,25 (м, 1H), 7,71-7,78 (м, 2H), 7,63-7,65 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,36-7,41 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,19-7,21 (м, 1H), 5,80-5,83 (м, 1H), 3,12-3,16 (м, 2H), 2,83-3,01 (м, 2H), 2,76-2,81 (м, 1H), 2,30-2,36 (м, 1H), 2,04-2,09 (м, 1H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,72 мин, Колонка: ChiralpakIG-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 163**). ЖХМС: m/z найдено 485,3/487,4 $[M+H]^+$, ВУ=6,68 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шс, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,23-8,25 (м, 1H), 7,71-7,78 (м, 2H), 7,63-7,65 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,36-7,41 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,19-7,21 (м, 1H), 5,80-5,83 (м, 1H), 3,12-3,16 (м, 2H), 2,83-3,01 (м, 2H), 2,76-2,81 (м, 1H), 2,30-2,36 (м, 1H), 2,04-2,09 (м, 1H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,05 мин, Колонка: ChiralpakIG-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

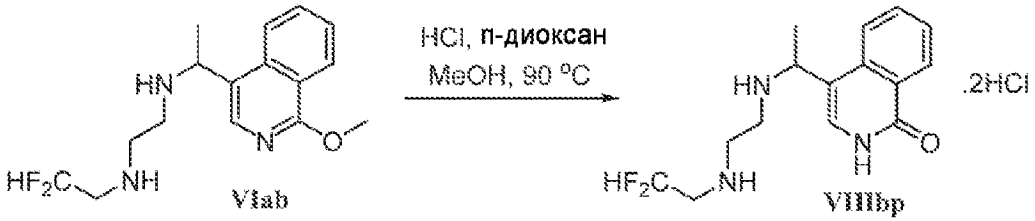
N^1-(2,2-дифторэтил)-N^2-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1,2-диамин (VIab)



К раствору 1,5 г (7,5 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vf**) в 15 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,9 г (7,5 ммоль 1,5 экв.) N^1-(2,2-

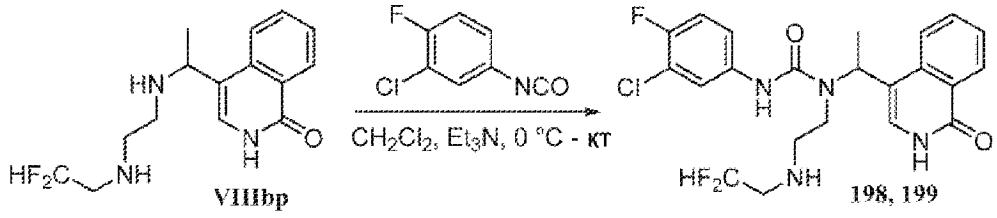
дифторэтил)этан-1,2-диамина, затем 15 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 10 мл метанола и добавляют 0,57 г (14,9 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 25 мл этилацетата и двухфазную смесь экстрагируют 2×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-3% метанол/метиленхлорид) с получением 0,45 г (1,51 ммоль, 20%) N^1-(2,2-дифторэтил)-N^2-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1,2-диамина (**VIab**). ЖХМС: m/z найдено 310,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,31 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,74-7,79 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 5,95 (м, 1H), 4,31-4,37 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,77-2,87 (м, 2H), 2,44-2,65 (м, 4H), 2,34 (шс, 2H), 1,41 (д, 3H).

4-(1-((2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он дигидрохлорид (VIIIbp)



К раствору 0,45 г (1,45 ммоль, 1,0 экв.) N^1-(2,2-дифторэтил)-N^2-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)этан-1,2-диамина (**VIab**) в 5 мл метанол в герметично закрытой пробирке добавляют 5 мл 4 М раствора HCl в *п*-диоксане и смесь нагревают при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл *н*-пентана, и полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением 0,45 г 4-(1-((2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она дигидрохлорида (**VIIIbp**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,67 (шд, 1H), 9,85 (шс, 2H), 8,30 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,79-7,84 (м, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,55-7,61 (м, 1H), 6,44 (м, 1H), 4,93-4,98 (м, 1H), 3,59-3,61 (м, 1H), 3,37-3,46 (м, 4H), 3,21-3,30 (м, 1H), 1,67 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 198 и 199)



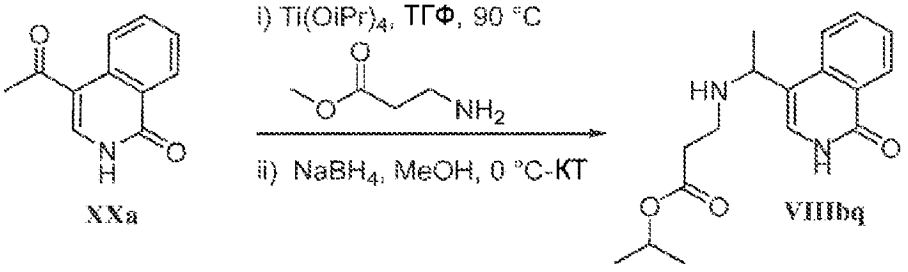
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной

выше, из 4-(1-((2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она дигидрохлорида (**VIIIbp**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 85% CO_2:MeOH, скорость потока 60 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 198**). ЖХМС: m/z найдено 467,3/469,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,06 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,41 (д, 1H), 10,04 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,72-7,78 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,31-7,38 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 5,62-5,90 (м, 2H), 3,12-3,15 (м, 2H), 2,61-2,67 (м, 2H), 2,32-4,40 (м, 1H), 1,92-1,98 (м, 1H), 1,44 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,13 мин, Колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм), 5 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 199**). ЖХМС: m/z найдено 467,3/469,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,06 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,41 (д, 1H), 10,04 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,72-7,78 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,31-7,38 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 5,62-5,90 (м, 2H), 3,12-3,15 (м, 2H), 2,61-2,67 (м, 2H), 2,32-4,40 (м, 1H), 1,92-1,98 (м, 1H), 1,44 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,74 мин, Колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм), 5 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

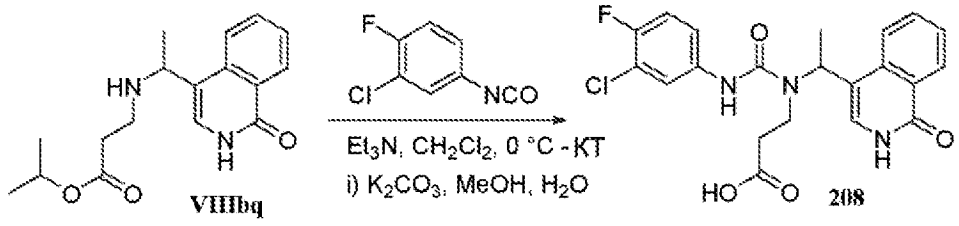
Изопропил 3-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)пропаноат (VIIIbq)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,54 г (5,3 ммоль,2,0 экв.) метил 3-аминопропаноата, затем 5 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,20 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этилацетата. Фильтрат экстрагируют 2×30 мл этилацетата, и объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме и остаток растирают с 15 мл *н*-пентана с получением 0,48 г (1,58 ммоль, 59%) изопропил 3-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)пропаноата (**VIIIbq**). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ□9,89 (шс, 1H), 8,46-8,49 (м, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 4,99-5,05 (м, 1H), 4,11-4,18 (м, 1H), 2,81-

2,89 (м, 2H), 2,45-2,49 (м, 2H), 1,61 (шс, 1H), 1,43 (д, 3H), 1,23 (д, 6H).

3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановая кислота (Соединение208)



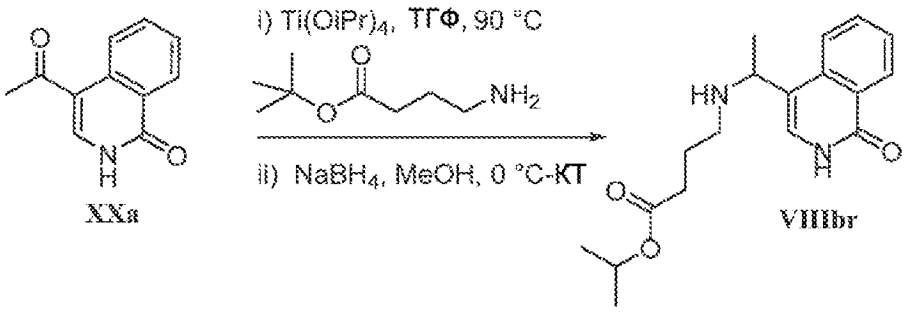
К перемешиваемому раствору 0,48 г (1,58 ммоль, 1,0 экв.) изопропил 3-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)пропаноата (**VIIIbq**) в 5 мл метиленхлорида при 0°C в атмосфере азота добавляют 1,0 мл (4,76 ммоль, 3,0 экв.) триэтиламина затем 0,28 мл (1,58 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют 20 мл ледяной воды и экстрагируют 2×30 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток повторно растворяют в 6 мл 5:1 *об./об.* метанол:вода и добавляют 0,4 г карбоната калия. Растворитель удаляют в вакууме и остаток разбавляют 10 мл воды и промывают 20 мл 10% метанола в метиленхлориде. Водный слой подкисляют до pH~4 с 2 М водного HCl, и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 5 мл диэтилового эфира и сушат в вакууме с получением 0,40 г (0,92 ммоль, 58%) рацемической 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановой кислоты. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка:(R, R) Whelk-01 (30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановая кислота: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 432,4/434,4 $[M+H]^+$, 7,27 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 12,20 (шс, 1H), 11,39 (шс, 1H), 9,72 (шс, 1H), 8,23-8,44 (м, 1H), 7,83-7,85 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,49-7,54 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 5,83-5,86 (м, 1H), 3,23-3,31 (м, 2H), 1,89-1,96 (м, 1H), 1,69-1,77 (м, 1H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,57 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01 (150×4,6 мм), 5 μ, 55% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановая кислота: Энантиомер II (**Соединение 208**) ЖХМС: m/z найдено 432,4/434,4 $[M+H]^+$, 7,27 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 12,20 (шс, 1H), 11,39 (шс, 1H), 9,72 (шс, 1H), 8,23-8,44 (м, 1H), 7,83-7,85 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,49-7,54 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 5,83-5,86 (м, 1H), 3,23-3,31 (м, 2H), 1,89-1,96 (м, 1H), 1,69-1,77 (м, 1H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=10,50 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01 (150×4,6 мм), 5 μ, 55% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

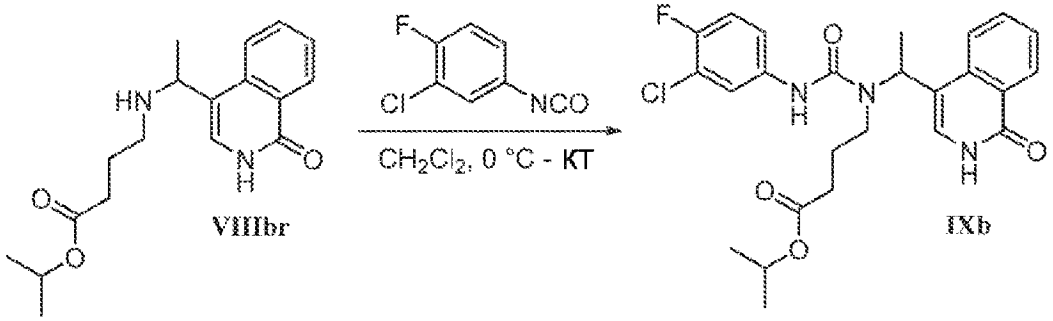
Изопропил 4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-

ил)этил)уреидо)бутаноат (VIIIbr)



К раствору 0,7 г (3,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 7 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 1,2 г (7,5 ммоль,2,0 экв.) *трет*-бутил 4-аминобутаноата затем 7 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,28 г (7,5 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этилацетата. Фильтрат экстрагируют 2×30 мл этилацетата и объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-6% метанол/метиленхлорид) с получением 0,28 г (0,63 ммоль, 17%) изопропил 4-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)бутаноата (**VIIIbr**). ЖХМС: m/z найдено 317,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)δ11,26 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,71-7,76 (м, 1H), 7,47-7,53 (м, 1H), 7,25 (шс, 1H), 4,80-4,87 (м, 1H), 4,18-4,24 (м, 1H), 2,42-2,64 (м, 3H), 2,26-2,32 (м, 2H), 1,65-1,73 (м, 2H), 1,39 (д, 3H), 1,12 (д, 6H).

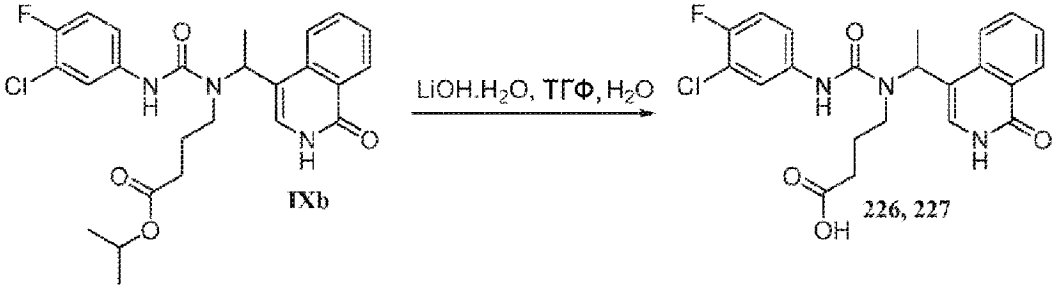
3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановая кислота (IXb)



К перемешиваемому раствору 0,17 г (0,53 ммоль, 1,0 экв.) изопропил 4-((1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)бутаноата (**VIIIbr**) в 2 мл метиленхлорида при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,05 мл (0,45 ммоль, 0,8 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют 20 мл ледяной воды и экстрагируют 2×30 мл 10% метанола в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в

вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-3% метанол в метиленхлориде) с получением 0,15 г (0,30 ммоль, 57%) изопропил 4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутаноата (**IXb**). ЖХМС: m/z найдено 488,34 $[M+H]^+$.

4-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановая кислота (Соединения 226 и 227)

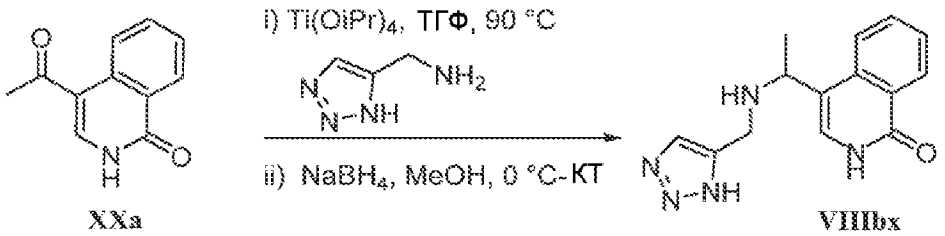


К перемешиваемому раствору 0,11 г (0,22 ммоль, 1,0 экв.) изопропил 4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутаноата (**IXb**) в 1 мл ТГФ добавляют раствор 0,09 г (2,25 ммоль, 10,0 экв.) моногидрата гидроксида лития в 1 мл воды и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляют 5 мл воды и промывают 20 мл диэтилового эфира. Водную фазу подкисляют до pH~3 2 М водной HCl, и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 5 мл диэтилового эфира и сушат в вакууме с получением 0,09 г (0,20 ммоль, 91%) рацемической 4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановой кислоты. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 65% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

4-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановая кислота: Энантиомер I (**Соединение 226**) ЖХМС: m/z найдено 446,3/448,3 $[M+H]^+$, 5,81 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 12,41 (шс, 1H), 11,39 (шд, 1H), 8,85 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,92-7,94 (м, 1H), 7,68-7,76 (м, 2H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 5,85-5,89 (м, 1H), 2,98-3,04 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 2H), 1,44 (д, 3H), 1,32-1,41 (м, 1H), 0,91-1,01 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,40 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

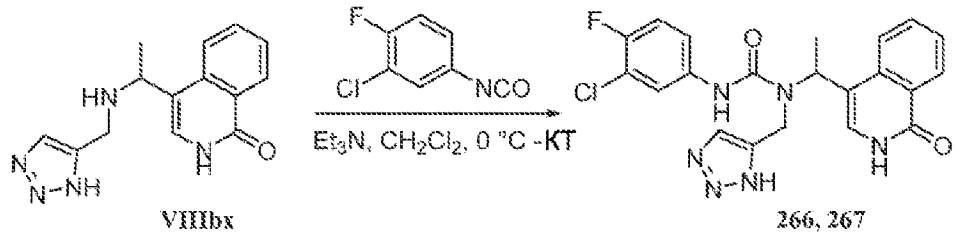
4-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановая кислота: Энантиомер II (**Соединение 227**) ЖХМС: m/z найдено 446,3/448,3 $[M+H]^+$, 5,81 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 12,41 (шс, 1H), 11,39 (шд, 1H), 8,85 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,92-7,94 (м, 1H), 7,68-7,76 (м, 2H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 5,85-5,89 (м, 1H), 2,98-3,04 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 2H), 1,44 (д, 3H), 1,32-1,41 (м, 1H), 0,91-1,01 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,64 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIbx)



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,4 г (4,0 ммоль,1,5 экв.) (2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанамина, затем 5 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,2 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 50 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×100 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,5 г неочищенного 4-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbx**). ЖХМС: m/z найдено 270,1 $[M+H]^+$.

1-((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 266 и 267)



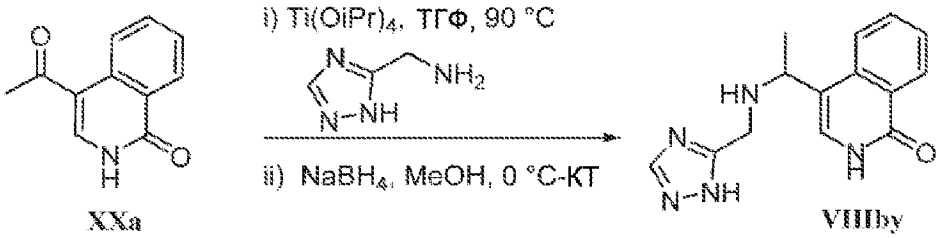
Рацемическую 1-((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbx**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм) 5μ, 85% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

1-((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 266**). ЖХМС: m/z найдено 441,1/443,1 $[M+H]^+$, ВУ=8,11 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,38 (шс, 1H), 9,27 (шс, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,82-7,84 (м, 1H), 7,60-7,67 (м, 2H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,25 (д, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,88-5,91 (м, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,32 (д, 1H), 1,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,13 мин, Колонка: Chiralcel-OD-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 267**). ЖХМС: m/z найдено 441,1/443,1 $[M+H]^+$, ВУ=8,14 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ

11,38 (шс, 1H), 9,27 (шс, 1H), 8,18 (д, 2H), 7,82-7,84 (м, 1H), 7,60-7,67 (м, 2H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,25 (д, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,88-5,91 (м, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,32 (д, 1H), 1,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,86 мин, Колонка: Chiralcel-OD-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

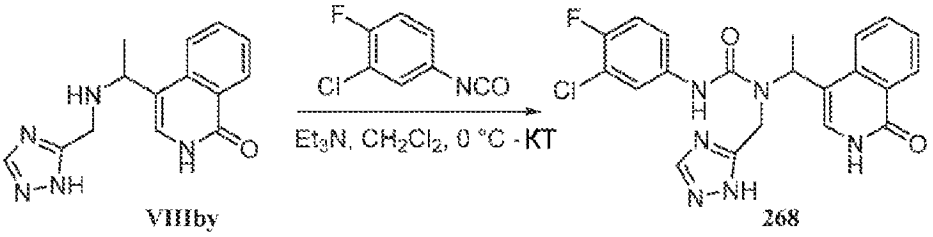
4-(1-(((1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIby)



XXa VIIIby

К раствору 0,45 г (2,4 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,47 г (4,0 ммоль,1,5 экв.) (1H-1,2,4-триазол-5-ил)метанамина, затем 5 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и 0,33 г (8,7 ммоль, 3,6 экв.) боргидрида натрия добавляют. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 50 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×100 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (C-18, элюируя линейным градиентом 10-60% ацетонитрил в воде) с получением 0,12 г (0,44 ммоль, 19%) 4-(1-(((1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIby**). ЖХМС: m/z найдено 270,2 $[M+H]^{+\cdot}$

1-((1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение268)



VIIIby 268

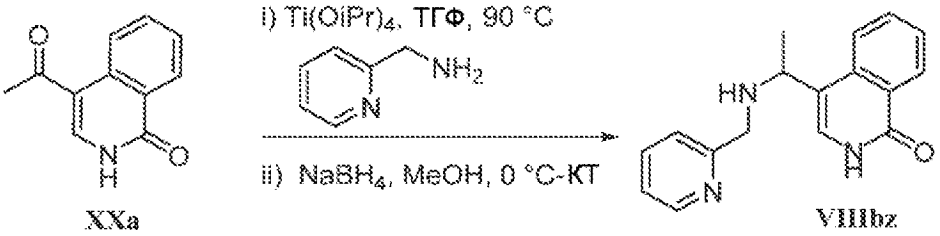
Рацемическую 1-((1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-(((1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIby**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (30×250 мм) 5μ, 80% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

1-((1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 441,1/443,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,60 (шс, 1H), 11,34 (шс, 1H), 9,23 (шс, 1H), 8,12-

8,17 (м, 2H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,53-7,55 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,85-5,88 (м, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,53 мин, Колонка: (R, R)Whelk-01 (250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

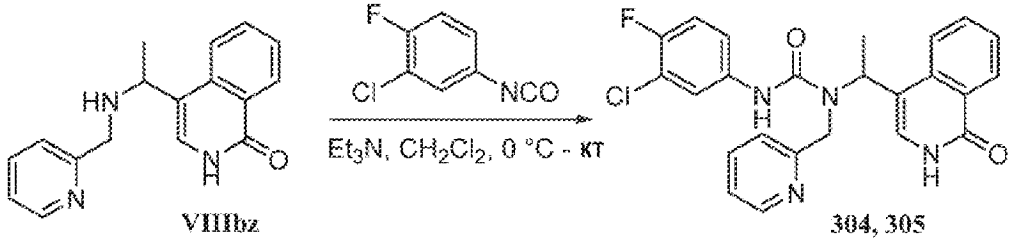
1-((1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 268**). ЖХМС: m/z найдено 441,1/443,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,60 (шс, 1H), 11,34 (шс, 1H), 9,23 (шс, 1H), 8,12-8,17 (м, 2H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,53-7,55 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,85-5,88 (м, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=10,00 мин, Колонка: (R, R)Whelk-01 (250×4,6 мм), 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-((Пиридин-2-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIbz)



К раствору 0,2 г (1,1 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 2 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,23 г (2,1 ммоль,2,0 экв.) пиридин-2-илметанамин, затем 2 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,12 г (3,2 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×100 мл 10% метанол в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл диэтилового эфира затем 10 мл *н*-пентан с получением 0,2 г (0,71 ммоль, 66%) 4-(1-((пиридин-2-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbz**). ЖХМС: m/z найдено 280,2 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил) мочевина (Соединения 304 и 305)



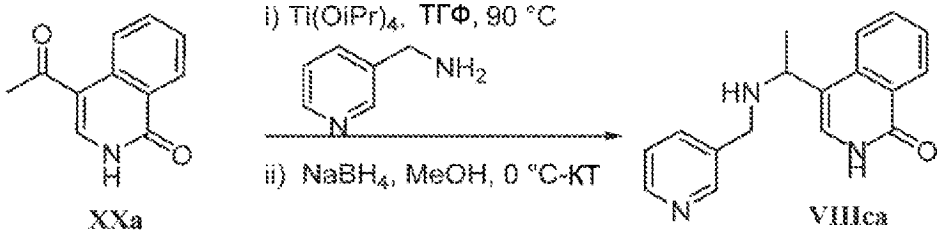
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил) мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из4-(1-((пиридин-2-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIbz**) и 2-хлор-1-фтор-

4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 304**). ЖХМС: m/z найдено 451,2/453,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,50 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (шс, 1H), 9,78 (шс, 1H), 8,25-8,28 (м, 1H), 8,03-8,06 (м, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 7,54-7,59 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,28-7,42 (м, 4H), 7,21 (с, 1H), 6,95-6,99 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 5,85-5,90 (м, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,38 (д, 1H), 1,50 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,90 мин, Колонка: Chiralcel-OZ-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

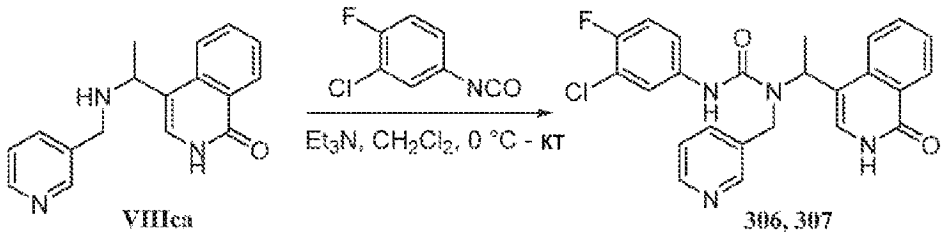
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 305**). ЖХМС: m/z найдено 451,2/453,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,50 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,30 (шс, 1H), 9,78 (шс, 1H), 8,25-8,28 (м, 1H), 8,03-8,06 (м, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 7,54-7,59 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,28-7,42 (м, 4H), 7,21 (с, 1H), 6,95-6,99 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 5,85-5,90 (м, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,38 (д, 1H), 1,50 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=9,21 мин, Колонка: Chiralcel-OZ-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-((Пиридин-3-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIca)



К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,35 г (3,2 ммоль,2,0 экв.) пиридин-3-илметанамина, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,18 г (4,8 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×50 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл диэтилового эфира затем 10 мл *н*-пентана с получением 0,15 г (0,53 ммоль, 34%) 4-(1-((пиридин-3-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIca**). ЖХМС: m/z найдено 280,1 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил) мочевина (Соединения 306 и 307)

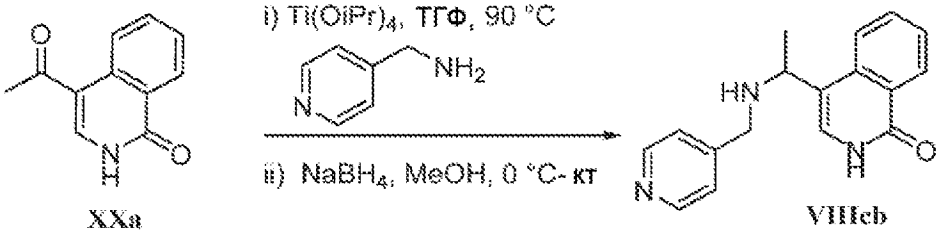


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил) мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((пиридин-3-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIca**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил) мочевина: Энантиомер I (**Соединение 306**). ЖХМС: m/z найдено 451,1/453,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,22 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (шс, 1H), 8,76 (шс, 1H), 8,04-8,10 (м, 3H), 7,82-7,84 (м, 1H), 7,65-7,69 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,17-7,21 (м, 2H), 6,86-6,90 (м, 1H), 5,92-5,96 (м, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,34 (д, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,39 мин, Колонка: Chiralpak-IG-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил) мочевина: Энантиомер II (**Соединение 307**). ЖХМС: m/z найдено 451,1/453,2$[M+H]^+$, ВУ=3,22 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (шс, 1H), 8,76 (шс, 1H), 8,04-8,10 (м, 3H), 7,82-7,84 (м, 1H), 7,65-7,69 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,17-7,21 (м, 2H), 6,86-6,90 (м, 1H), 5,92-5,96 (м, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,34 (д, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,91 мин, Колонка: Chiralpak-IG-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

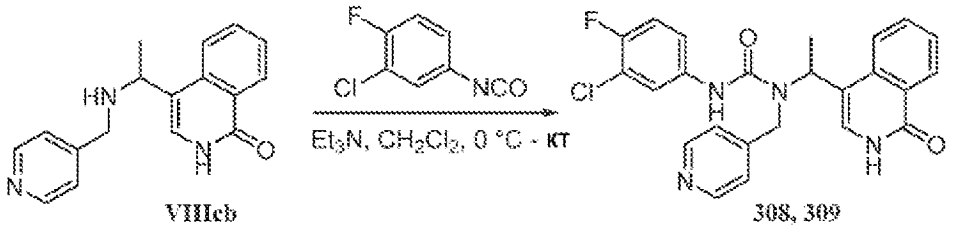
4-(1-((Пиридин-4-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIcb)



К раствору 0,6 г (3,2 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,7 г (6,4 ммоль,2,0 экв.) пиридин-4-илметанамина, затем 6 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,36 г (9,6 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×60 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 60 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и

растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-6% метанол/метиленхлорид) с получением 0,2 г (0,72 ммоль, 34%) 4-(1-((пиридин-4-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcb**). ЖХМС: m/z найдено 280,1 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил) мочевина (Соединения 308 и 309)

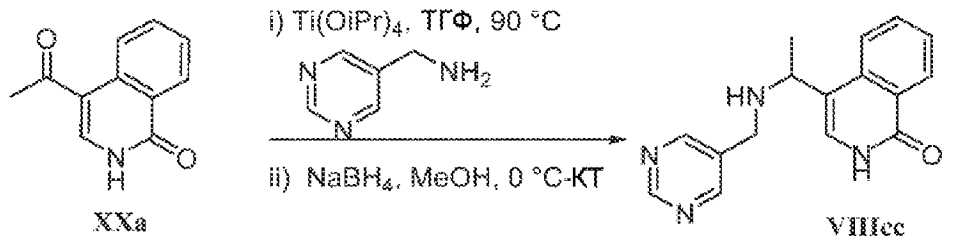


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((пиридин-4-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcb**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG(30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил) мочевина: Энантиомер I (**Соединение 308**). ЖХМС: m/z найдено 451,1/453,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,22 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,27 (шс, 1H), 8,70 (шс, 1H), 8,06-8,11 (м, 3H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,84 (д, 2H), 5,96-6,00 (м, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,35 (д, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,11 мин, Колонка: Chiralpak-IG-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил) мочевина: Энантиомер II (**Соединение 309**). ЖХМС: m/z найдено 451,1/453,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,22 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,27 (шс, 1H), 8,70 (шс, 1H), 8,06-8,11 (м, 3H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,84 (д, 2H), 5,96-6,00 (м, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,35 (д, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,94 мин, Колонка: Chiralpak-IG-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

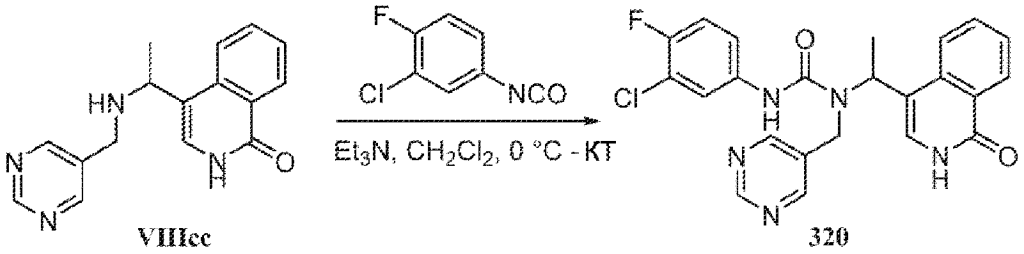
4-(1-((Пиримидин-5-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIcc)



К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,35 г (3,2 ммоль,2,0 экв.) пиримидин-5-илметанамина, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь

охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,18 г (4,8 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×50 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-6% метанол/метиленхлорид) с получением 0,06 г (0,21 ммоль, 13%) 4-(1-((пиримидин-5-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcc**). ЖХМС: m/z найдено 281,1 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-5-илметил)мочевина (Соединение320)

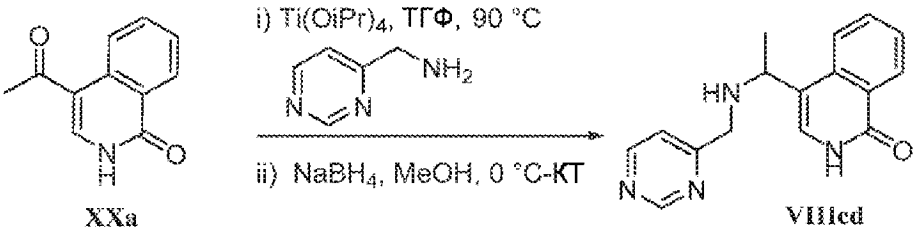


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-5-илметил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((пиримидин-5-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcc**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG(30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-5-илметил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 320**). ЖХМС: m/z найдено 452,2/454,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,66 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (шс, 1H), 8,89 (шс, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,87-5,90 (м, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 1,56 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,16 мин, Колонка: Chiralpak-IG-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

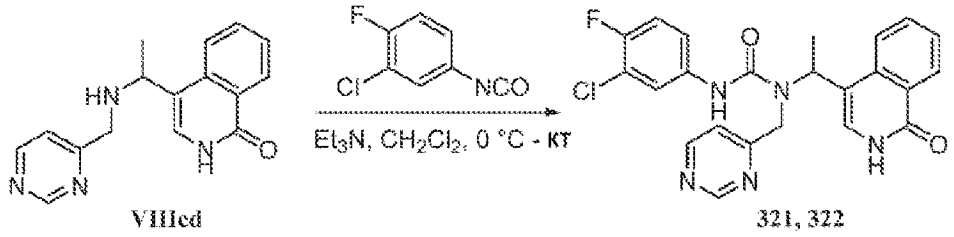
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-5-илметил)мочевина: Энантиомер II. ЖХМС: m/z найдено 452,2/454,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,67 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (шс, 1H), 8,89 (шс, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,87-5,90 (м, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 1,56 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,60 мин, Колонка: Chiralpak-IG-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-((Пиримидин-4-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIcd)



К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,31 г (2,7 ммоль,1,7 экв.) пиримидин-4-илметанамина, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 3 мл метанола и добавляют 0,12 г (4,8 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×50 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-6% метанол/метиленхлорид) с получением 0,2 г (0,71 ммоль, 44%) 4-(1-((пиримидин-4-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcd**). ЖХМС: m/z найдено 281,1 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевина (Соединения 321 и 322)



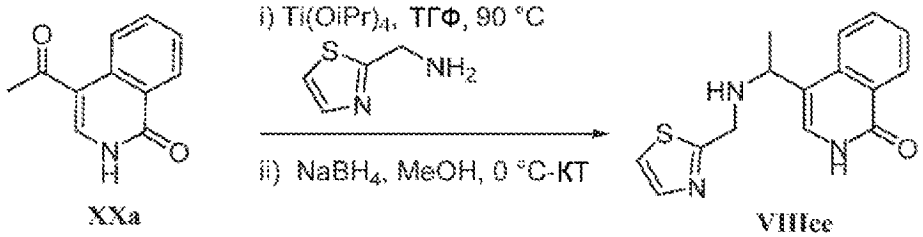
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((пиримидин-4-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcd**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC(30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 321**). ЖХМС: m/z найдено 452,2/454,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,01 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (шс, 1H), 8,94 (шс, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,62-7,70 (м, 2H), 7,40-7,48 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,86 (д, 1H), 5,93-5,97 (м, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,38 (д, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,21 мин, Колонка: Chiralpak-IC-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 322**). ЖХМС: m/z найдено

452,2/454,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,01 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (шс, 1H), 8,94 (шс, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,62-7,70 (м, 2H), 7,40-7,48 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,86 (д, 1H), 5,93-5,97 (м, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,38 (д, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,78 мин, Колонка: Chiralpak-IC-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

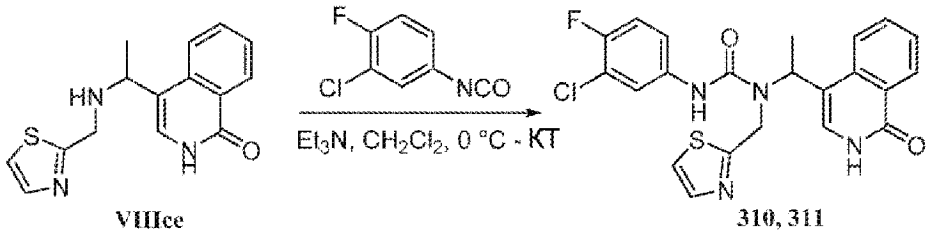
4-(1-((Тиазол-2-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIce)



XXa VIIIce

К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,3 г (2,4 ммоль,2,0 экв.) тиазол-2-илметанамина, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 3 мл метанола и добавляют 0,12 г (4,8 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 3×50 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл диэтилового эфира затем 10 мл *н*-пентана с получением 0,3 г 4-(1-((тиазол-2-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIce**). ЖХМС: m/z найдено 286,0 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевина (Соединения 310 и 311)



VIIIce 310, 311

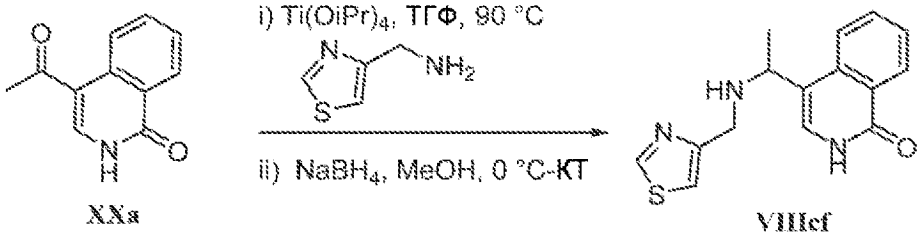
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((тиазол-2-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIce**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H(30×250 мм) 5μ, 75% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 310**). ЖХМС: m/z найдено 457,1/459,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,50 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,36 (шс, 1H), 9,11 (шс, 1H), 8,12-8,15 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,59-7,66 (м, 2H), 7,40-7,48 (м, 3H), 7,32-7,37

(м, 2H), 7,26 (с, 1H), 5,88-5,92 (м, 1H), 4,64-4,74 (м, 2H), 1,50 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,92 мин, Колонка: Chiralcel-OD-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

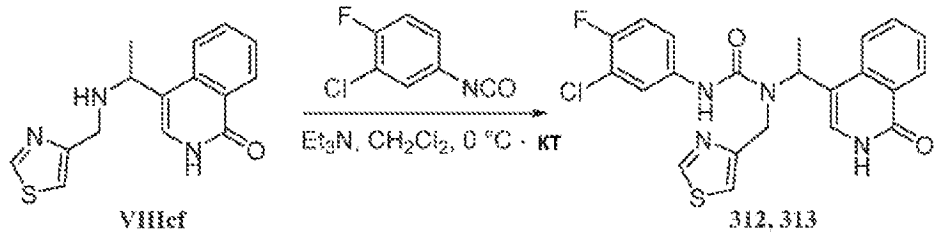
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 311**). ЖХМС: m/z найдено 457,1/459,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,50 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,36 (шс, 1H), 9,11 (шс, 1H), 8,12-8,15 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,59-7,66 (м, 2H), 7,40-7,48 (м, 3H), 7,32-7,37 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 5,88-5,92 (м, 1H), 4,64-4,74 (м, 2H), 1,50 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,66 мин, Колонка: Chiralcel-OD-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-((Тиазол-4-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIcf)



К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,3 г (2,4 ммоль,2,0 экв.) тиазол-4-илметанамина, затем 3 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 3 мл метанола и добавляют 0,12 г (4,8 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 3×50 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл диэтилового эфира затем 10 мл *н*-пентан с получением 0,3 г 4-(1-((тиазол-4-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcf**). ЖХМС: m/z найдено 286,0 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевина (Соединения 312 и 313)



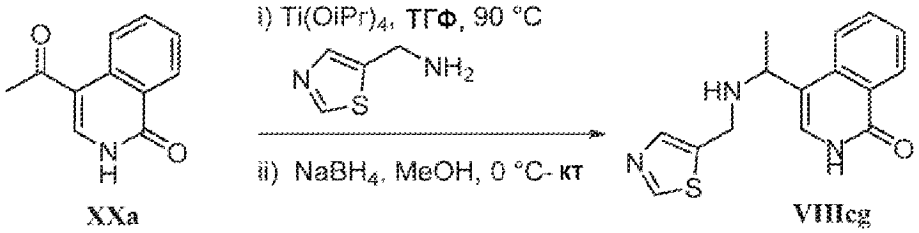
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((тиазол-4-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcf**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H(30×250

мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 60 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 312**). ЖХМС: m/z найдено 457,1/459,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,56 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,36 (шс, 1Н), 9,17 (шс, 1Н), 8,81 (д, 1Н), 8,10-8,13 (м, 1Н), 7,82-7,85 (м, 1Н), 7,59-7,63 (м, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,38-7,45 (м, 2Н), 7,32 (т, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 6,82 (д, 1Н), 5,85-5,90 (м, 1Н), 4,43-4,53 (м, 2Н), 1,47 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,72 мин, Колонка: Chiralcel-OD-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

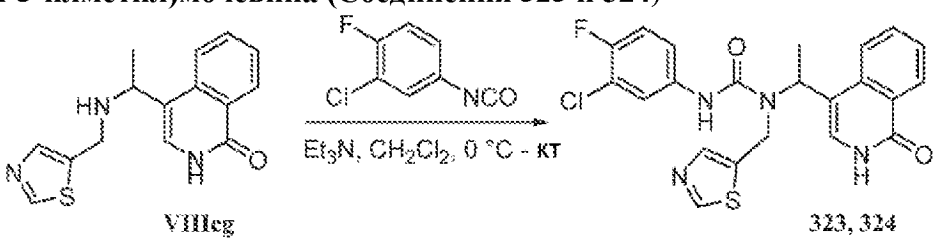
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 313**). ЖХМС: m/z найдено 457,1/459,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,56 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,36 (шс, 1Н), 9,17 (шс, 1Н), 8,81 (д, 1Н), 8,10-8,13 (м, 1Н), 7,82-7,85 (м, 1Н), 7,59-7,63 (м, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,38-7,45 (м, 2Н), 7,32 (т, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 6,82 (д, 1Н), 5,85-5,90 (м, 1Н), 4,43-4,53 (м, 2Н), 1,47 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,61 мин, Колонка: Chiralcel-OD-3 (250×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

4-(1-((Тиазол-5-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2Н)-он (VIIIcg)



К раствору 0,16 г (0,9 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2Н)-она (**XXa**) в 1,6 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,2 г (1,7 ммоль,2,0 экв.) тиазол-5-илметанамина затем 1,6 мл изопропоксида титана (IV) и смесь нагревают при 90°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°С. Смесь разбавляют 1,6 мл метанола и добавляют 0,07 г (1,7 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 3×50 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,25 г неочищенного 4-(1-((тиазол-5-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIcg**). ЖХМС: m/z найдено 286,0 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевина (Соединения 323 и 324)

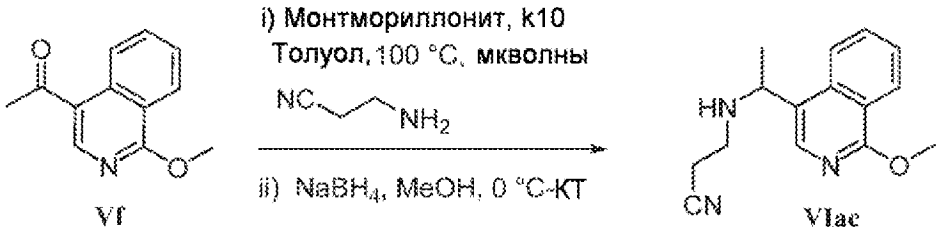


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевина синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((тиазол-5-илметил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcg**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG(30×250 мм) 5μ, 80% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 323**). ЖХМС: m/z найдено 457,1/459,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,90 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (шс, 1H), 8,82 (шс, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,59-7,66 (м, 2H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,82-5,86 (м, 1H), 4,54-4,65 (м, 2H), 1,50 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,50 мин, Колонка: Chiralpak-IG-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

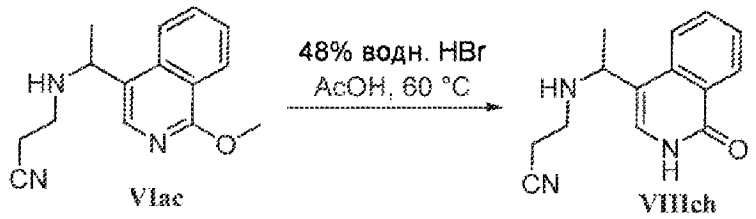
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 324**). ЖХМС: m/z найдено 457,1/459,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,90 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (шс, 1H), 8,82 (шс, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,59-7,66 (м, 2H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,82-5,86 (м, 1H), 4,54-4,65 (м, 2H), 1,50 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,46 мин, Колонка: Chiralpak-IG-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)этиламино)пропаннитрил (VIac)



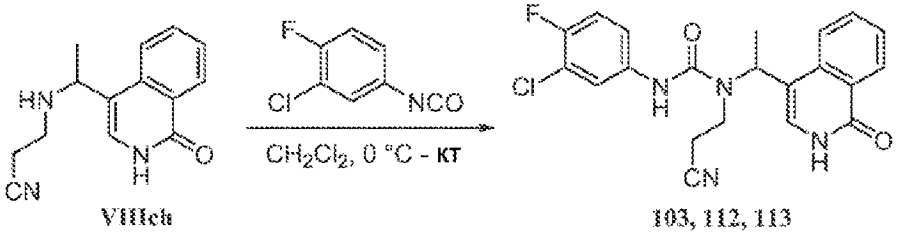
К раствору 0,5 г (2,5 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этанона (**Vf**) в 5 мл толуола в атмосфере азота добавляют 0,19 г (2,7 ммоль 1,1 экв.) 3-аминопропаннитрила, затем 0,5 г монтмориллонит-K10 и смесь подвергают микроволновому облучению, сохраняя температуру 100°C в течение 36 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,18 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этилацетата. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией (REVELERIS® SiO_2 колонка, элюируя линейным градиентом 20-60% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,2 г (0,78 ммоль, 31%) 3-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этиламино)пропаннитрила (**VIac**). ЖХМС: m/z найдено 256,5 $[M+H]^+$.

3-(1-(1-Гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)пропаннитрил (VIIIch)



К раствору 0,2 г (0,78 ммоль, 1,0 экв.) 3-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этиламино)пропаннитрила (**VIac**) в 1 мл уксусной кислоты при 0°C добавляют 5 мл 48% водного HBr. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 72 ч. Реакционную смесь гасят медленным добавлением 20 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×75 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (Reveleris® C18 колонка-40 g; элюируя линейным градиентом 10-50% вода/метанол) с получением 0,13 г (0,53 ммоль, 68%) 3-(1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)пропаннитрила (**VIIIch**). ЖХМС: m/z найдено 242,4 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 103, 112 и 113)



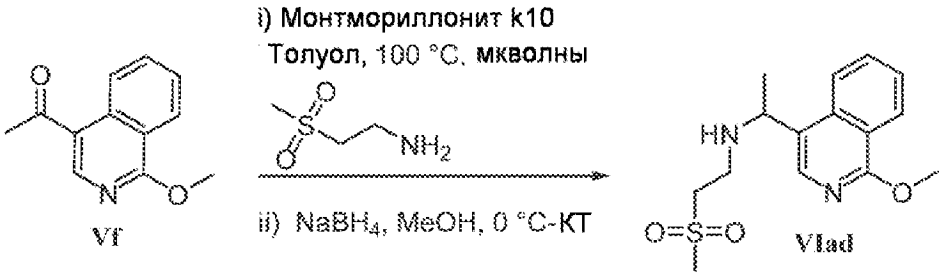
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение103**) синтезируют по методике, описанной выше, из 3-(1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)пропаннитрила (**VIIIch**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IA (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 112**). ЖХМС: m/z найдено 413,20/415,2 $[M+H]^+$, 6,46 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,45 (с, 1H),8,71 (с, 1H), 8,26 (д,1H), 7,82 (дд, 1H), 7,76 (т, 1H),7,64 (д, 1H), 7,53 (т, 2H), 7,37 (т, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,81 (кв, 1H), 3,41 (т, 2H), 2,50 (м, 1H), 2,11(м, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=0,89 мин, Chiralcel OD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 113**). ЖХМС: m/z найдено 413,2/415,2 $[M+H]^+$, 6,46 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,45 (с, 1H),8,71 (с, 1H), 8,26 (д,1H), 7,82 (дд, 1H), 7,76 (т, 1H),7,64 (д, 1H), 7,53 (т, 2H), 7,37 (т, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,81 (кв, 1H), 3,41 (т, 2H), 2,50 (м, 1H), 2,11(м, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая

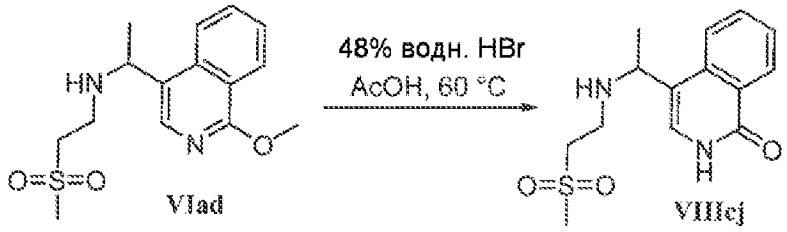
СЖХ: ВУ=1,93 мин, Chiralcel OD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)-N-(2-(метилсульфонил)этил)этанамин (VIad)



К раствору 0,5 г (2,5 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этанона (**Vf**) в 5 мл толуола в атмосфере азота добавляют 0,19 г (2,7 ммоль 1,1 экв.) 2-(метилсульфонил)этанамина, затем 0,5 г монтмориллонит-K10 и смесь подвергают микроволновому облучению, сохраняя температуру реакции 100°C в течение 36 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и 0,18 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия добавляют. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этилацетата. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией (REVELERIS® SiO_2 колонка, элюируя линейным градиентом 20-60% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,2 г (0,64 ммоль, 26%) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-N-(2-(метилсульфонил)этил)этанамина (**VIad**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,32 (д, 1H),8,29 (д, 1H),8,05 (с, 1H),7,71 (т,1H),7,57 (т, 1H), 4,41 (кв,1H), 4,16 (с, 3H), 3,18 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 1,54 (д, 3H).

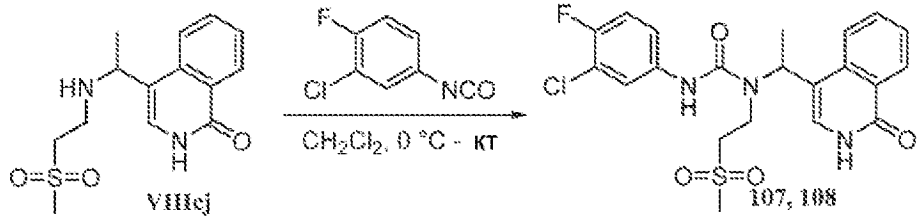
4-(1-((2-(Метилсульфонил)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIcj)



К раствору 0,2 г (0,65 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-N-(2-(метилсульфонил)этил)этанамина (**VIad**) в 1 мл уксусной кислоты при 0°C добавляют 5 мл 48% водного HBr. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 72 ч. Реакционную смесь гасят медленным добавлением 20 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×75 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C18 колонка-40 g; элюируя линейным градиентом 10-50% вода/метанол) с получением 0,13 г (0,53 ммоль, 68%) 4-(1-((2-(метилсульфонил)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcj**), ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,2 (с, 1H), 8,24 (д, 1H),8,02 (д, 1H),7,90 (с, 1H),7,68-7,76 (м,2H), 7,50 (т, 1H),

4,06 (кв,1H), 3,04-3,11 (м, 7H), 1,33 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 107 и 108)

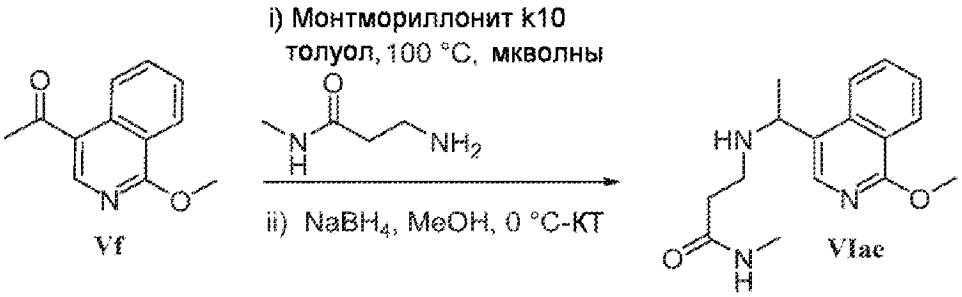


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-((2-(метилсульфонил)этил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcj**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IA (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 107**). ЖХМС: m/z найдено 466,2/468,2 $[M+H]^+$, 5,66 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):11,22 (шс, 1H),8,72 (шс, 1H), 8,27(д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,78 (т, 1H),7,62 (д, 1H),7,49-7,55 (м, 2H), 7,38 (т, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,77 (кв, 1H), 3,47 (т, 2H), 3,21 (т, 1H), 2,97(с, 3H), 2,48-2,60 (м, 1H), 1,53 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,29 мин, Chiralcel OD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 108**). ЖХМС: m/z найдено 466,2/468,2 $[M+H]^+$, 5,64 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):11,22 (шс, 1H),8,72 (шс, 1H), 8,27(д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,78 (т, 1H),7,62 (д, 1H),7,49-7,55 (м, 2H), 7,38 (т, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,77 (кв, 1H), 3,47 (т, 2H), 3,21 (т, 1H), 2,97(с, 3H), 2,48-2,60 (м, 1H), 1,53 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,95 мин, Chiralcel OD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

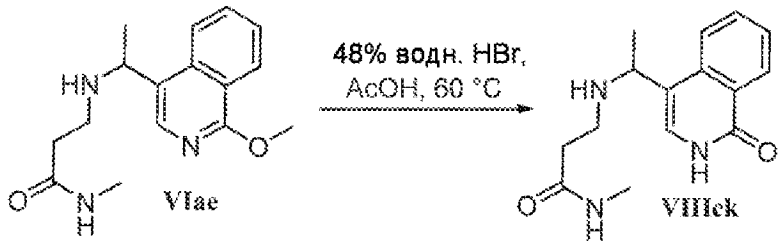
3-(1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)этиламино)-N-метилпропанамид (VIae)



К раствору 0,5 г (2,5 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этанона (**Vf**) в 5 мл толуола в атмосфере азота добавляют 0,28 г (2,7 ммоль 1,1 экв.) 3-амино-N-метилпропанамида, затем 0,5 г монтмориллонит-K10 и смесь подвергают микроволновому облучению, сохраняя температуру 100°C в течение 36 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола

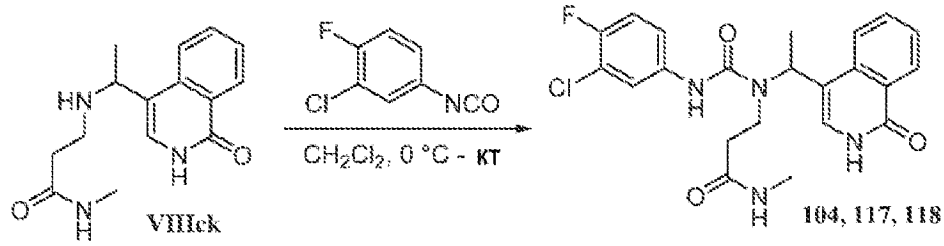
и 0,18 г (5,3 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия добавляют. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 5 мл этилацетата. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией (REVELERIS® SiO_2 колонка, элюируя линейным градиентом 20-60% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,2 г (0,69 ммоль, 28%) 3-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этиламино)-N-метилпропанамид (**VIae**). ЖХМС: m/z найдено 288,4 $[M+H]^+$.

3-(1-(1-Гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)-N-метилпропанамид (VIIIck)



К раствору 0,2 г (0,78 ммоль, 1,0 экв.) 3-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этиламино)-N-метилпропанамида (**VIae**) в 1 мл уксусной кислоты при 0°C добавляют 5 мл 48% водного HBr. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 72 ч. Реакцию гасят медленным добавлением 20 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×75 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (Reveleris® C18 колонка-40 g; элюируя линейным градиентом 10-50% вода/метанол) с получением 0,13 г (0,48 ммоль, 62%) 3-(1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)-N-метилпропанамида (**VIIIck**). ЖХМС: m/z найдено 274,4 $[M+H]^+$.

3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамид (Соединения 104, 117 и 118)



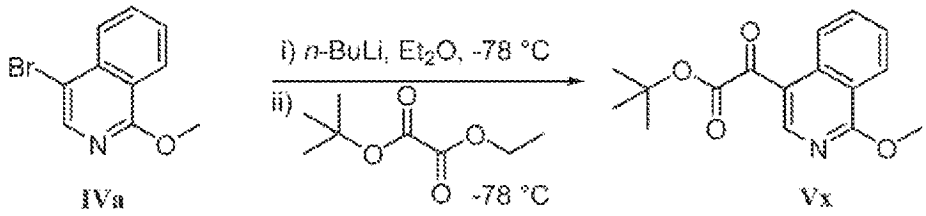
Рацемический 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамид (**Соединение 104**) синтезируют по методике, описанной выше, из 3-(1-(1-гидроксиизохинолин-4-ил)этиламино)-N-метилпропанамида (**VIIIck**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IA (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамид - Энантиомер I (**Соединение 117**). ЖХМС: m/z найдено 445,1/447,1 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,88 (дд,

1H), 7,68-7,80 (м, 2H), 7,63 (д, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,36 (т, 1H), 7,20 (м, 1H), 5,84 (м, 1H), 3,40 (т, 2H), 2,46 (м, 3H), 1,89 (м, 2H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,88 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

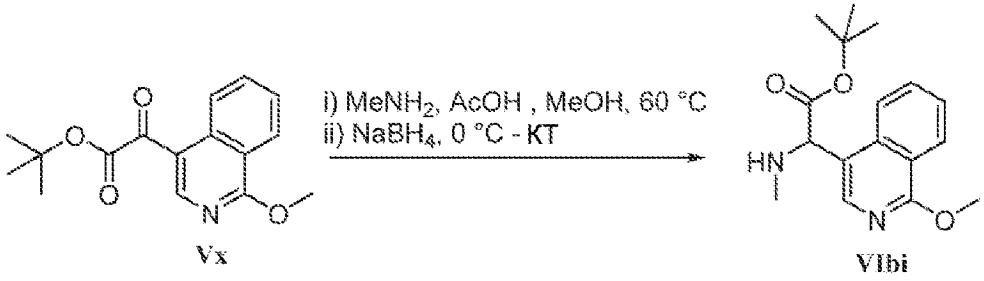
3-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамид - Энантиомер II (**Соединение 118**). ЖХМС: m/z найдено 445,1/447,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,40 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,68-7,80 (м, 2H), 7,63 (д, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,36 (т, 1H), 7,20 (м, 1H), 5,84 (м, 1H), 3,40 (т, 2H), 2,46 (м, 3H), 1,89 (м, 2H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,47 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

***трет*-Бутил 2-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-оксоацетат (Vx)**



К раствору 1,3 г (5,48 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-1-метоксиизохинолина (**IVa**) в 55 мл безводного диэтилового эфира при -78°C в атмосфере азота добавляют 6,85 мл (10,9 ммоль, 2,0 экв.) 1,6M раствора n-BuLi в гексане по каплям в течение приблизительно 15 мин. Смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин и добавляют 4,8 г (27,38 ммоль, 5,0 экв.) *трет*-бутилэтилоксалата. После перемешивания при -78°C в течение 3 ч, реакцию гасят 25 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагируют 2×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 15-20% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 1,3 г (4,52 ммоль, 82%) *трет*-бутил 2-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-оксоацетата (**Vx**). ЖХМС: m/z найдено 288,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 1,65 (с, 9H).

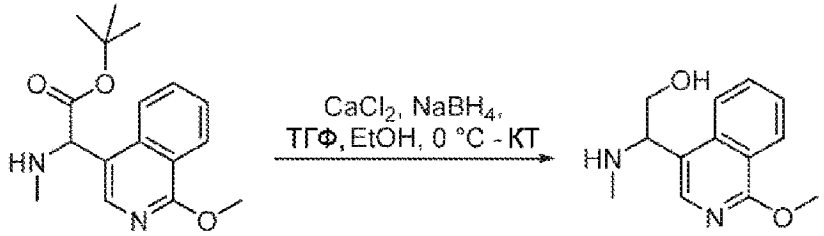
***трет*-Бутил 2-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-(метиламино)ацетат (VIbi)**



К раствору 1,3 г (4,52 ммоль) *трет*-бутил 2-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-(метиламино)ацетата (**Vx**) в 60 мл метанола в герметично закрытой пробирке при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,54 мл (9,05 ммоль, 2,0 экв.) ледяной уксусной кислоты затем

9,1 мл (18,1 ммоль, 4,0 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ. Сосуд герметично закрывают и смесь нагревают при 60°С в течение 52 ч. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры, дополнительно охлаждают до 0°С и добавляют 0,34 г (9,0 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. При нагревании до комнатной температуры, смесь перемешивают в течение еще 30 мин. Реакцию гасят 100 мл ледяной воды и экстрагируют 3×100 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (Колонка с силикагелем, элюируя линейным градиентом 50-60% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,45 г (1,48 ммоль) *трет*-бутил 2-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-(метиламино)ацетата (**VIbi**). ЖХМС: m/z найдено 303,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,45 мин; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26-8,29 (м, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,67-7,71 (м, 1Н), 7,51-7,56 (м, 1Н), 4,55 (с, 1Н), 4,14 (с, 3Н), 2,45 (с, 3Н), 1,78 (шс, 1Н), 1,37 (с, 9Н).

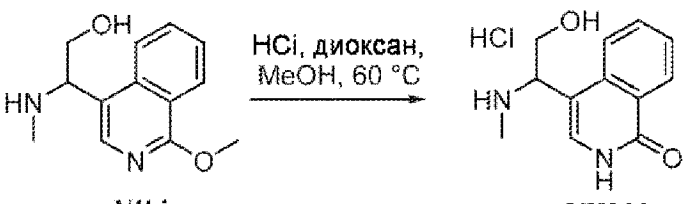
2-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)-2-(метиламино)этан-1-ол (VIbj)



VIbi **VIbj**

К раствору 0,43 г (1,48 ммоль, 1,0 экв.) *трет*-бутил 2-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-(метиламино)ацетата (**VIbi**) в 12 мл 1:1 *об./об.* ТГФ:Этанол при 0°С добавляют 0,52 г (4,70 ммоль, 3,0 экв.) хлорида кальция, затем 0,30 г (7,84 ммоль, 5,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 4 ч. Смесь затем разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 2×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (Колонка с силикагелем, элюируя линейным градиентом 15-20% метанола в метиленхлориде) с получением 0,16 г (0,69 ммоль, 46%) 2-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-(метиламино)этанола (**VIbj**). ЖХМС: m/z найдено 233,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,18 мин; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31-8,33 (м, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 7,71-7,75 (м, 1Н), 7,55-7,59 (м, 1Н), 4,44-4,47 (м, 1Н), 4,12 (с, 3Н), 3,92-3,96 (м, 1Н), 3,80-3,85 (м, 1Н), 2,48 (с, 3Н), 2,32 (шс, 2Н).

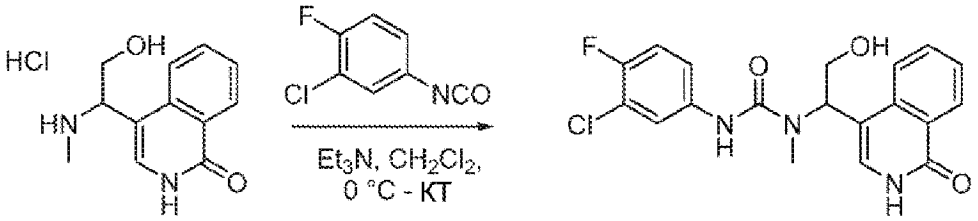
4-(2-Гидрокси-1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2Н)-он гидрохлорид (VIIIdd)



VIbj **VIIIdd**

К раствору 0,16 г (0,69 ммоль, 1,0 экв.) 2-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-(метиламино)этанола (**VIbj**) в 0,8 мл метанола в герметично закрытой пробирке при 0°C добавляют 0,96 мл 4M раствора HCl в 1,4-диоксане. Сосуд герметично закрывают и смесь нагревают при 60°C в течение 8 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Остаток растирают с 5 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 0,16 г 4-(2-гидрокси-1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIdd**). ЖХМС: m/z найдено 219,2 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 379 и 380)



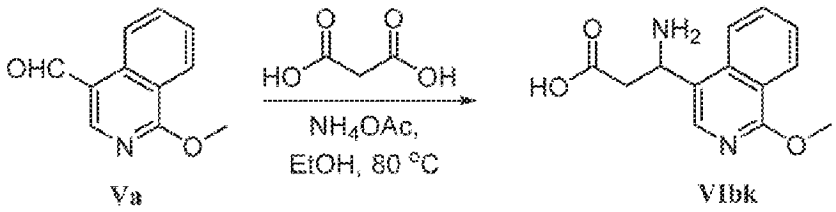
VIIIdd **379, 380**

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 4-(2-гидрокси-1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIdd**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: ChiralpakIG (250×30 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение379**). ЖХМС: m/z найдено 390,2/392,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,76 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шс, 1H), 8,44 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,71-7,79 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,23 (шд, 1H), 5,70-5,73 (м, 1H), 5,00 (шт, 1H), 3,83-3,91 (м, 2H), 2,66 (с, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,75 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×250 мм) 5μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

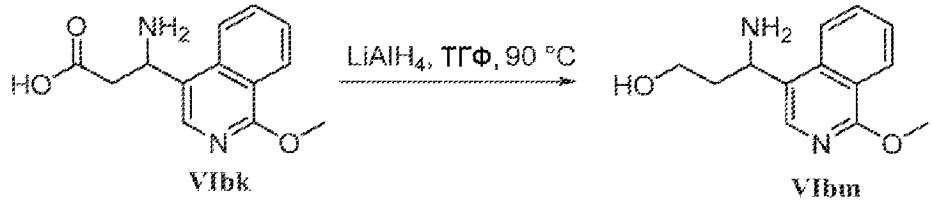
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение380**). ЖХМС: m/z найдено 390,2/392,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,76 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шс, 1H), 8,44 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,71-7,79 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,23 (шд, 1H), 5,70-5,73 (м, 1H), 5,00 (шт, 1H), 3,83-3,91 (м, 2H), 2,66 (с, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,89 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×250 мм) 5μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

3-Амино-3-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропановая кислота (VIbk)



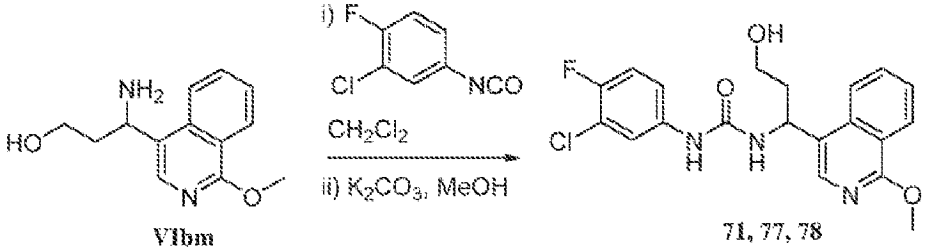
К раствору 3,0 г (16,0 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида (**Va**) в 60 мл этанол добавляют 1,66 г (16,0 ммоль, 1,0 экв.) малоновой кислоты, затем 2,5 г (32,1 ммоль, 2,0 экв.) ацетата аммония и смесь нагревают при 80°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, дополнительно охлаждают до 0°С и перемешивают в течение 10 минут. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией и очищают хроматографией с обращенной фазой (С-18, элюируя линейным градиентом 0-50% [0,1% муравьиная кислота в ацетонитрил]/вода) с получением 0,5 г (2,03 ммоль, 13%) 3-амино-3-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропановой кислоты (**VIbk**). ЖХМС: m/z найдено 247,3 $[M+H]^+$, ВУ=1,21 мин.

3-Амино-3-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропан-1-ол (VIbm)



К раствору 0,45 г (1,83 ммоль, 1,0 экв.) 3-амино-3-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропановой кислоты (**VIbk**) в 9 мл ТГФ при 0°С в атмосфере азота добавляют 2,7 мл (5,49 ммоль, 3,0 экв.) 2 М раствора алюмогидрида лития в ТГФ. Смесь нагревают до комнатной температуры и затем нагревают при 90°С в течение 3 ч. При охлаждении до комнатной температуры, реакцию гасят 20 мл воды и затем разбавляют 30 мл ТГФ. Смесь фильтруют через CELITE® и фильтрат выпаривают *в вакууме* с получением 0,29 г неочищенного 3-амино-3-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропан-1-ола (**VIbm**). ЖХМС: m/z найдено 233,42 $[M+H]^+$.

1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина (Соединения 71, 77 и 78)



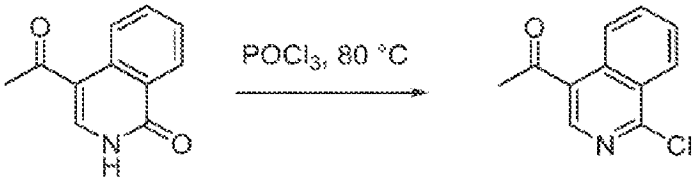
К раствору 0,29 г неочищенного 3-амино-3-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропан-1-ола (**VIbm**) в 3 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 0,32 г (1,87 ммоль, 1,5 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток ресуспендируют

в 5 мл метанола и раствор добавляют 0,1 г (3,08 ммоль, 3,0 экв.) гидроксида натрия в 5 мл воды. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и метанол удаляют в вакууме. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и очищают хроматографией с обращенной фазой (C-18, элюируя линейным градиентом 0-50% [0,1% муравьиная кислота в ацетонитрил]/вода) с получением 50 мг (0,12 ммоль) рацемической 1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевины (**Соединение 71**). Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H (250×30 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 60 г/мин.

1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 77**). ЖХМС: m/z найдено 404,1/406,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,71 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,72-7,74 (м, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,16-7,27 (м, 2H), 6,93 (д, 1H), 5,48 (м, 1H), 4,72 (т, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,31-3,55 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,58 мин, Колонка: Chiralpak AD-H (4,6×250 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 78**). ЖХМС: m/z найдено 404,1/406,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,71 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,72-7,74 (м, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,16-7,27 (м, 2H), 6,93 (д, 1H), 5,48 (м, 1H), 4,72 (т, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,31-3,55 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,02 мин, Колонка: Chiralpak AD-H (4,6×250 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

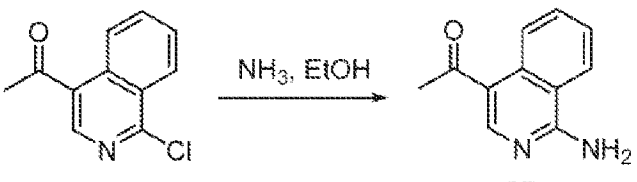
1-(1-Хлоризохинолин-4-ил)этан-1-он



XXa

Раствор 2,40 г (12,83 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетилизохинолин-1(2H)-она (**XXa**) в 24 мл оксихлорида фосфора нагревают при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 100 мл ледяной воды. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и промывают 30 мл охлажденной воды затем 30 мл диэтилового эфира и затем сушат в высоком вакууме с получением 1,6 г (7,78 ммоль, 61%) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она. ЖХМС: m/z найдено 206,1/208,1 $[M+H]^+$.

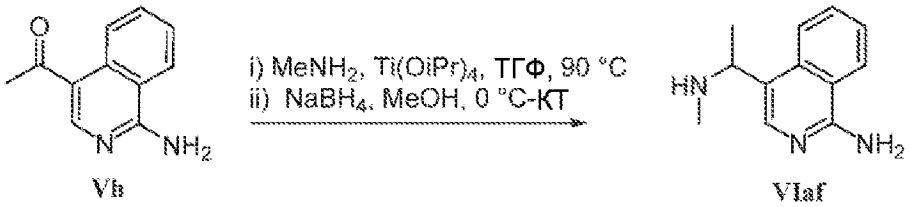
1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)этан-1-он (Vh)



Vh

Раствор 0,5 г (2,43 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она в 5 мл насыщенного этанольного аммиака перемешивают при комнатной температуре в герметично закрытом сосуде в течение 22 ч. Смесь затем разбавляют 20 мл воды и экстрагируют 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают растиранием с 10 мл *н*-пентаном и сушат в высоком вакууме с получением 0,35 г (1,88 ммоль, 77%) 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vh**). ЖХМС: m/z найдено 187,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,06 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,69-7,80 (м, 3H), 7,50-7,55 (м, 1H), 2,57 (с, 3H).

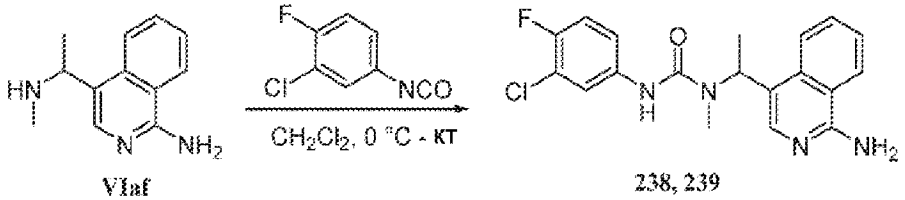
4-(1-(Метиламино)этил)изохинолин-1-амин (VIaf)



Vh VIaf

К раствору 0,3 г (1,6 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-аминоизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vh**) в 3 мл изопропоксида титана в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 5 мл (10 ммоль, 6,3 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 3 мл метанола и добавляют 0,12 г (3,2 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 30 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 10 мл этилацетата, и фильтрат экстрагируют 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 70-100% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,2 г 4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIaf**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 8,19-8,14 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,60 (шс, 2H), 4,09-4,03 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,19 (шс, 1H), 1,35 (д, 3H).

1-(1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 238 и 239)



VIaf 238, 239

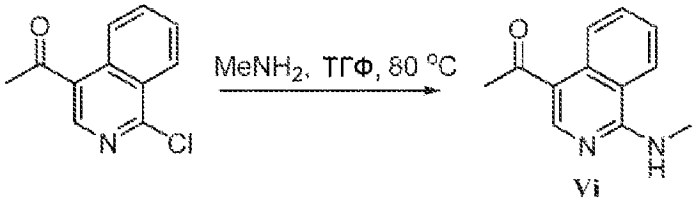
К раствору 0,15 г неочищенного 4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIaf**) в 2 мл метиленхлорида в атмосфере азота при 0°C добавляют 64 мг (0,37 ммоль) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и

перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляют 10 мл воды и экстрагируют 2×30 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты сушат в течение (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,2 г рацемической 1-(1-(1-аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины. ЖХМС: m/z найдено 373,1/375,1 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5μ, 50% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин с получением 48 мг и 53 мг, соответственно разделенных энантиомеров.

1-(1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 238**). ЖХМС: m/z найдено 373,3/375,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,03 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 8,42 (шс, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,85-7,88 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 6,84 (шс, 2H), 5,99-6,03 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,52 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,98 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

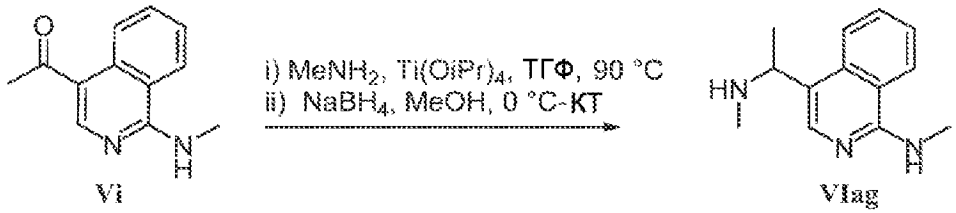
1-(1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 239**). ЖХМС: m/z найдено 373,3/375,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,03 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 8,42 (шс, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,85-7,88 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 6,84 (шс, 2H), 5,99-6,03 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,52 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=8,29 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)этан-1-он (Vi)



Раствор 0,6 г (2,92 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она в 5 мл (10 ммоль, 3,4 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ в герметично закрытом сосуде нагревают при 80°C в течение16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл *н*-пентаном и сушат в высоком вакууме с получением 0,52 г (2,60 ммоль, 89%) 1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vi**). ЖХМС: m/z найдено 201,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,05-9,08 (м, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,24-8,26 (м, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 7,52-7,57 (м, 1H), 3,06 (д, 3H), 2,57 (с, 3H).

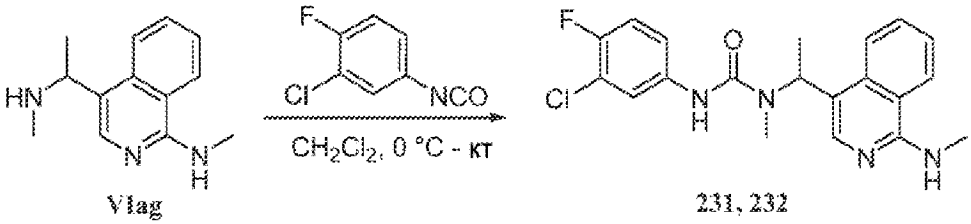
N-Метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амин (VIag)



К раствору 0,52 г (2,6 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этан-1-

она (**Vi**) в 5 мл изопропоксида титана в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 10 мл (20 ммоль, 7,7 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ, и смесь нагревают при 90°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°С. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,20 г (5,2 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 30 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 30 мл этилацетата, и фильтрат экстрагируют 2×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,16 г N-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIag**). ЖХМС: m/z найдено 216,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13-8,20 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 7,43-7,49 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 4,04-4,10 (м, 1H), 3,32 (шс, 1H), 2,95 (д, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,37 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 231 и 232)



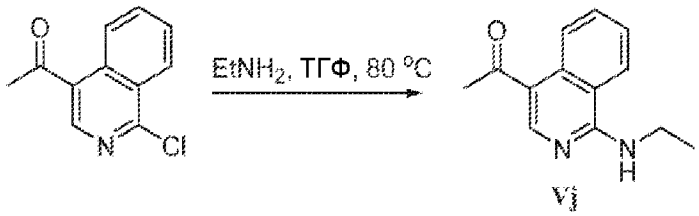
VIag 231, 232

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из N-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIag**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5μ, 75% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 231**). ЖХМС: m/z найдено 387,2/389,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,04 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42 (шс, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,97-6,02 (м, 1H), 2,98 (д, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,53 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,88 мин, Колонка: Chiralpak IC (150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 232**). ЖХМС: m/z найдено 387,2/389,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,00 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42 (шс, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,97-6,02 (м, 1H), 2,98 (д, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,53 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,12 мин, Колонка: Chiralpak IC (150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

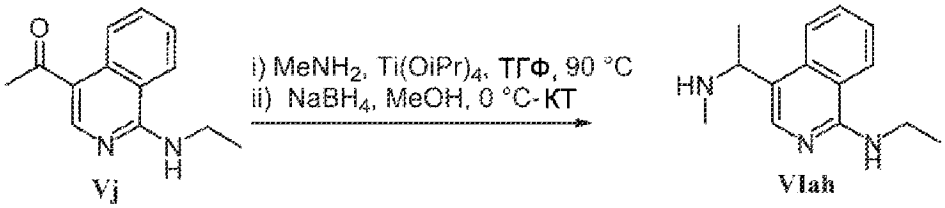
1-(1-(Этиламино)изохинолин-4-ил)этан-1-он (Vj)



Vj

Раствор 0,5 г (2,4 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она в 5 мл (10 ммоль, 4 экв.) 2 М раствора этиламина в ТГФ в герметично закрытом сосуде нагревают при 80°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 2-6% метанол/метиленхлорид) с получением 0,28 г (1,31 ммоль, 53%) 1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vj**). ЖХМС: m/z найдено 215,1 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,06-9,08 (м, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,27-8,30 (м, 2Н), 7,69-7,74 (м, 1Н), 7,52-7,56 (м, 1Н), 3,59-3,66 (м, 2Н), 2,57 (д, 3Н), 1,25 (т, 3Н).

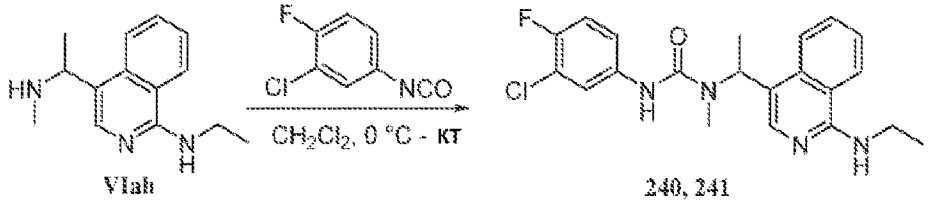
N-Этил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амин (VIah)



Vj VIah

К раствору 0,28 г (1,3 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vj**) в 3 мл изопропоксида титана в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 5 мл (10 ммоль, 7,7 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ и смесь нагревают при 90°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°С. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,10 г (2,6 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 30 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 30 мл этилацетата, и фильтрат экстрагируют 2×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,30 г N-этил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIah**). ЖХМС: m/z найдено 230,1 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16-8,22 (м, 2Н), 7,89 (с, 1Н), 7,58-7,63 (м, 1Н), 7,43-7,47 (м, 1Н), 7,21 (шт, 1Н), 4,04-4,08 (м, 1Н), 3,45-3,53 (м, 2Н), 2,21 (с, 3Н), 1,36 (д, 3Н), 1,22 (т, 3Н).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 240 и 241)



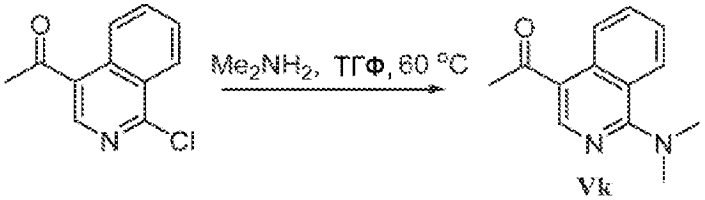
VIah 240, 241

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из N-этил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIah**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 240**). ЖХМС: m/z найдено 401,3/403,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,45 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42 (шс, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,84-7,88 (м, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,61-7,67 (м, 1Н), 7,41-7,54 (м, 3Н), 7,31 (т, 1Н), 5,97-6,01 (м, 1Н), 3,50-3,57 (м, 2Н), 2,54 (с, 3Н), 1,52 (д, 3Н), 1,24 (т, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,60 мин, Колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 3 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

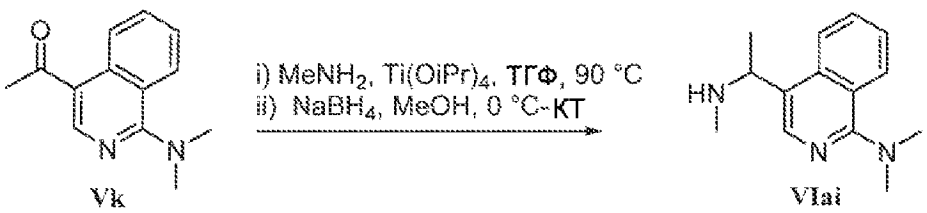
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 241**). ЖХМС: m/z найдено 401,3/403,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,45 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42 (шс, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,84-7,88 (м, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,61-7,67 (м, 1Н), 7,41-7,54 (м, 3Н), 7,31 (т, 1Н), 5,97-6,01 (м, 1Н), 3,50-3,57 (м, 2Н), 2,54 (с, 3Н), 1,52 (д, 3Н), 1,24 (т, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,27 мин, Колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 3 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-(1-(Диметиламино)изохинолин-4-ил)этан-1-он (Vk)



Раствор 0,5 г (2,4 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она в 5 мл (10 ммоль, 4 экв.) 2 М раствора диметиламина в ТГФ в герметично закрытом сосуде нагревают при 60°С в течение 8 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 0,50 г (2,33 ммоль, 96%) 1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vk**). ЖХМС: m/z найдено 215,2 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,99 (д, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,71-7,77 (м, 1Н), 7,51-7,55 (м, 1Н), 3,25 (с, 6Н), 2,61 (с, 3Н).

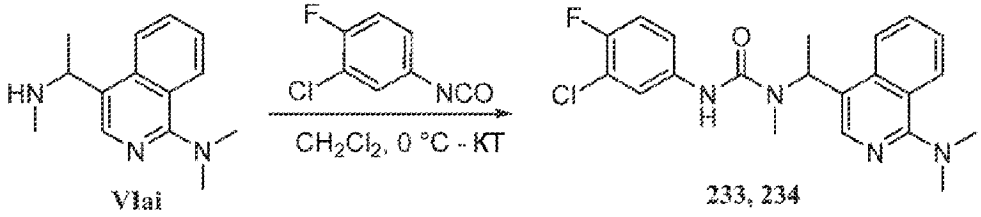
N,N-*ди*метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амин (VIai)



К раствору 0,5 г (2,3 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этан-1-

она (**Vk**) в 5 мл изопропоксида титана в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 10 мл (20 ммоль, 8,7 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ и смесь нагревают при 90°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°С. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,18 г (4,7 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 30 мл этилацетата, и фильтрат экстрагируют 2×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,36 г (1,57 ммоль, 67%) N,N-*ди*метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIai**). ЖХМС: m/z найдено 230,4 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,53-7,57 (м, 1H), 4,18-4,23 (м, 1H), 3,30 (шс, 1H), 2,97 (с, 6H), 2,22 (с, 3H), 1,38 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 233 и 234)

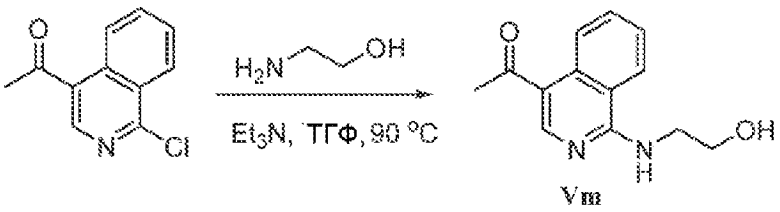


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из N,N-*ди*метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIai**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01(30×250 мм) 5μ, 65% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 233**). ЖХМС: m/z найдено 401,3/403,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,90 мин (Способ: А); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (шс, 1H), 8,14-8,17 (м, 2H), 7,95 (д, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,54-7,58 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,07-6,11 (м, 1H), 3,04 (с, 6H), 2,56 (с, 3H), 1,57 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,88 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01 (250×4,6 мм), 3 μ, 65% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

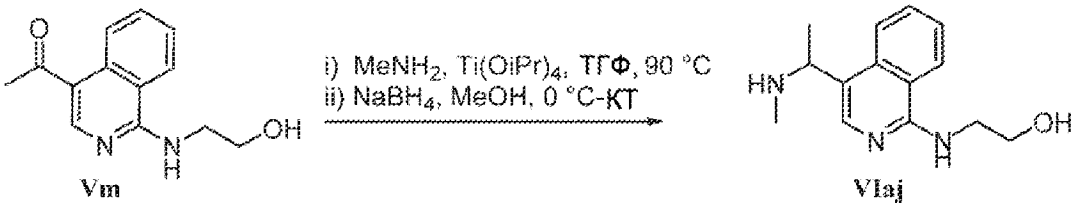
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 234**). ЖХМС: m/z найдено 401,3/403,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,90 мин (Способ: А); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (шс, 1H), 8,14-8,17 (м, 2H), 7,95 (д, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,54-7,58 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 6,07-6,11 (м, 1H), 3,04 (с, 6H), 2,56 (с, 3H), 1,57 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=8,16 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01 (250×4,6 мм), 3 μ, 65% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-(1-((2-Гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-он (Vm)



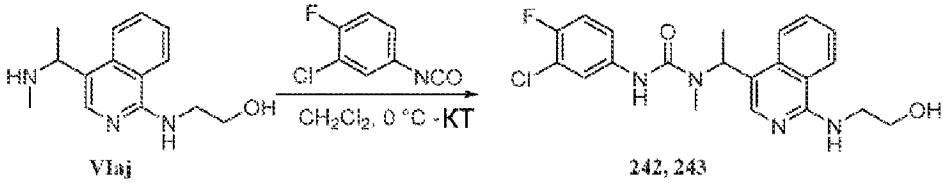
К раствору 0,5 г (2,5 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она в 4 мл ТГФ в герметично закрытом сосуде добавляют 1,0 г триэтиламина затем 0,24 г (3,9 ммоль, 1,6 экв.) 2-аминоэтан-1-ола, и смесь нагревают при 90°С в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл *н*-пентан и сушат в высоком вакууме с получением 0,45 г (1,95 ммоль, 80%) 1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vm**). ЖХМС: m/z найдено 231,1 $[M+H]^{+.}$

2-((4-(1-(Метиламино)этил)изохинолин-1-ил)амино)этан-1-ол (VIaj)



К раствору 0,45 г (1,95 ммоль, 1,0 экв.) of1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vm**) в 4,5 мл изопропоксида титана в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 5 мл (10 ммоль, 5 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ, и смесь нагревают при 90°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°С. Смесь разбавляют 30 мл метанола и добавляют 0,22 г (5,9 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 30 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 30 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 2×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,4 г 2-((4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-ил)амино)этан-1-ола (**VIaj**). ЖХМС: m/z найдено 246,2 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 242 и 243)



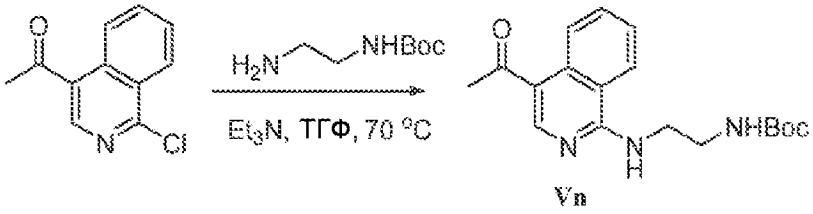
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике,

описанной выше, из 2-((4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-ил)амино)этан-1-ола (**VIaj**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H(30×250 мм) 5μ, 85% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 242**). ЖХМС: m/z найдено 417,2/419,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,34 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,98-6,01 (м, 1H), 4,86 (т, 1H), 3,54-3,67 (м, 4H), 2,54 (с, 3H), 1,52 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,72 мин, Колонка: Chiralpak AD-3(150×4,6 мм), 3 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 243**). ЖХМС: m/z найдено 417,2/419,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,34 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,98-6,01 (м, 1H), 4,86 (т, 1H), 3,54-3,67 (м, 4H), 2,54 (с, 3H), 1,52 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,67 мин, Колонка: Chiralpak AD-3(150×4,6 мм), 3 μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

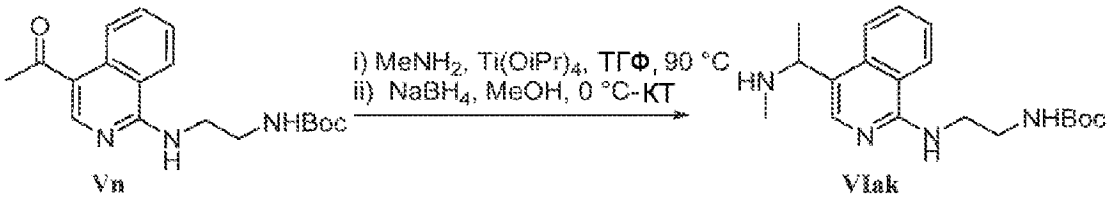
***трет*-Бутил (2-((4-ацетилизохинолин-1-ил)амино)этил)карбамат (Vn)**



Vn

К раствору 0,7 г (3,4 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она в 7 мл ТГФ в герметично закрытом сосуде добавляют 2,3 мл (17,1 ммоль, 5,0 экв.) триэтиламина, затем 1,1 г (6,8 ммоль, 2,0 экв.) *трет*-бутил (2-аминоэтил)карбамат и смесь нагревают при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 40 мл воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 20 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 0,7 г (2,1 ммоль, 62%) *трет*-бутил (2-((4-ацетилизохинолин-1-ил)амино)этил)карбамата (**Vn**). ЖХМС: m/z найдено 330,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,18 (д, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,88-7,91 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,27 (шс, 1H), 5,09 (шт, 1H), 3,73-3,76 (м, 2H), 3,55-3,59 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

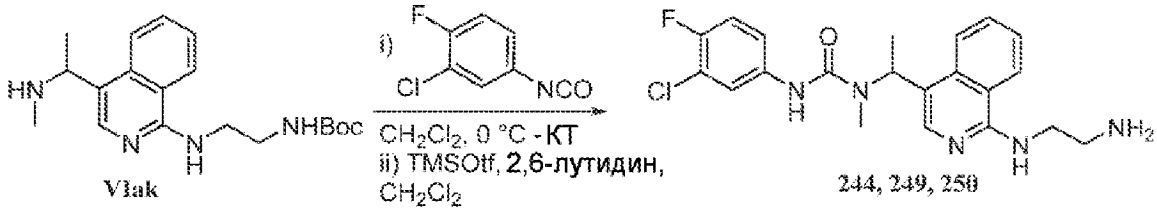
***трет*-Бутил (2-((4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-ил)амино)этил)карбамат (VIak)**



Vn VIak

К раствору 0,7 г (2,1 ммоль, 1,0 экв.) *трет*-бутил (2-((4-ацетилизохинолин-1-ил)амино)этил)карбамата (**Vn**) в 10 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 10 мл изопропоксида титана, затем 15 мл (30 ммоль, 14 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ и смесь нагревают при 90°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°С. Смесь разбавляют 10 мл метанола и добавляют 0,16 г (4,25 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 30 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 30 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 50 мл этилацетата. Органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,4 г *трет*-бутил (2-((4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-ил)амино)этил)карбамата (**VIak**). ЖХМС: m/z найдено 345,2 $[M+H]^+$.

1-(1-(1-((2-Аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 244, 249 и 250)

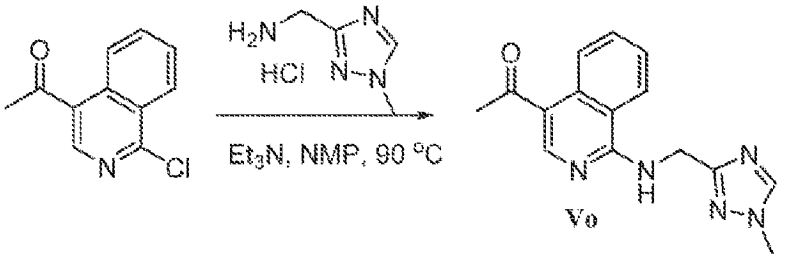


Рацемическую 1-(1-(1-((2-аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевину (**Соединение 244**) синтезируют по методике, описанной выше, из *трет*-бутил (2-((4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-ил)амино)этил)карбамата (**VIak**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола, затем Проводят опосредованное TMS трифлатом снятие защиты Boc. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

1-(1-(1-((2-Аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 249**). ЖХМС: m/z найдено 416,2/418,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,13 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,98-6,01 (м, 1H), 3,49-3,54 (м, 2H), 2,79-2,83 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,52 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,97 мин, Колонка Chiralpak IC-3(150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

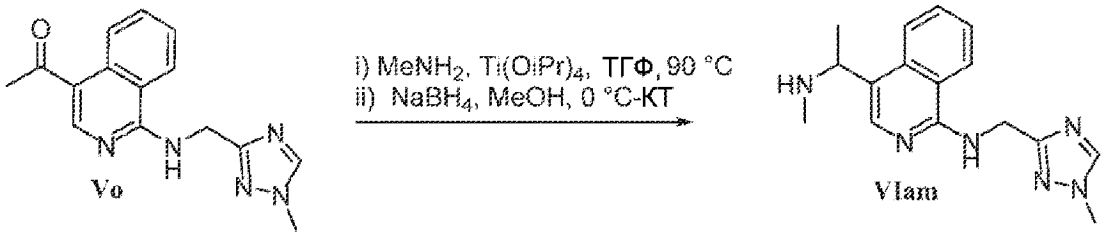
1-(1-(1-((2-Аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 250**). ЖХМС: m/z найдено 416,2/418,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,13 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,98-6,01 (м, 1H), 3,49-3,54 (м, 2H), 2,79-2,83 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,52 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,64 мин, Колонка: Chiralpak IC-3(150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-(1-(((1-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-он (Vo)



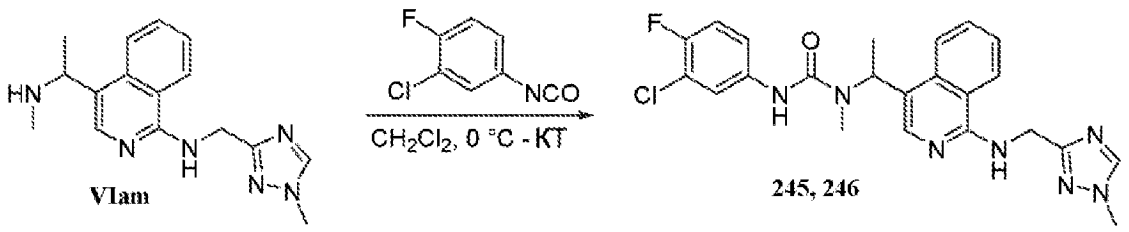
К раствору 0,4 г (1,95 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она в 5 мл NMP добавляют 1,3 мл (9,75 ммоль, 5,0 экв.) триэтиламина, затем 0,58 г (3,9 ммоль, 2,0 экв.) (1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина гидрохлорида и смесь нагревают при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 40 мл воды и экстрагируют 3×30 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 30-65% этил ацетата в петролейном эфире) с получением 0,45 г 1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vo**). ЖХМС: m/z найдено 282,3 $[M+H]^+$.

N-((1-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амин (VIam)



К раствору 0,45 г (2,1 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vo**) в 5 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 5 мл изопропоксида титана, затем 5 мл (10 ммоль) 2M раствора метиламина в ТГФ и смесь нагревают при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,12 г (3,2 ммоль) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 30 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 30 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 50 мл этилацетата. Органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,36 г N-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIam**). ЖХМС: m/z найдено 297,3 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино) изохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 245 и 246)

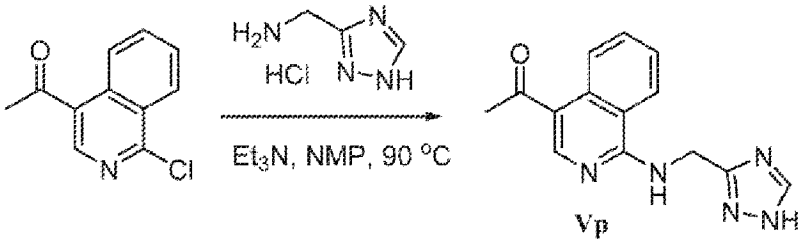


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из N-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIam**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 245**). ЖХМС: m/z найдено 468,3/470,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,34 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (шс, 1H), 8,31-8,34 (м, 2H), 7,81-7,94 (м, 4H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,98-6,01 (м, 1H), 4,68-4,81 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,16 мин, Колонка: Chiralpak IC(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

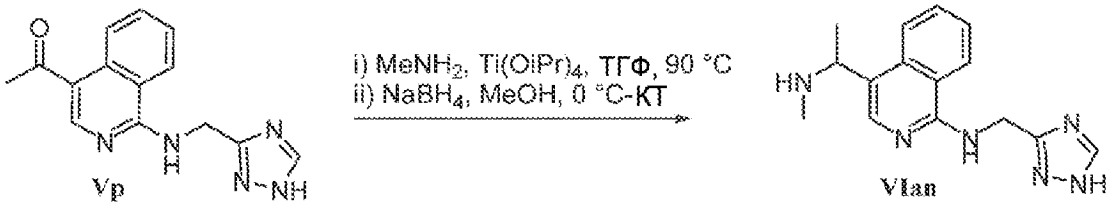
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 246**). ЖХМС: m/z найдено 468,3/470,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,34 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (шс, 1H), 8,31-8,34 (м, 2H), 7,81-7,94 (м, 4H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,98-6,01 (м, 1H), 4,68-4,81 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=9,12 мин, Колонка: Chiralpak IC(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-он (Vp)



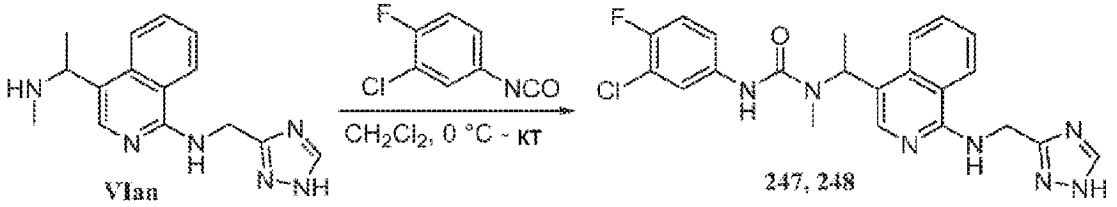
К раствору 0,4 г (1,95 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она в 5 мл NMP добавляют 1,3 мл (9,75 ммоль, 5,0 экв.) триэтиламина, затем 0,52 г (3,9 ммоль, 2,0 экв.) (1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина гидрохлорида и смесь нагревают при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 40 мл воды и экстрагируют 3×30 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,5 г неочищенного 1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vp**). ЖХМС: m/z найдено 268,2 $[M+H]^+$.

N-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амин (VIan)



К раствору 0,3 г неочищенного 1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vp**) в 3 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 3 мл изопропоксида титана, затем 5 мл (10 ммоль) 2М раствора метиламина в ТГФ и смесь нагревают при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 5 мл метанола и 0,12 г (3,2 ммоль) боргидрида натрия добавляют. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 30 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 30 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 50 мл этилацетата. Органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,39 г N-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIan**). ЖХМС: m/z найдено 283,2 $[M+H]^+$.

1-(1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 247 и 248)



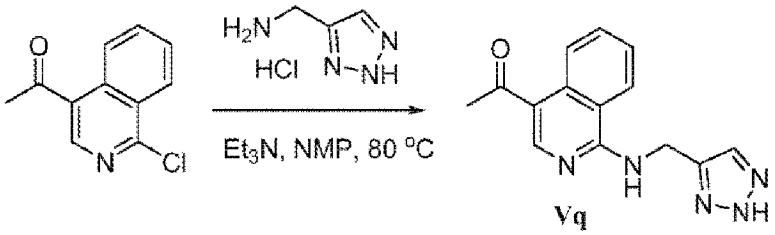
Рацемическую 1-(1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из N-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIan**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H(30×250 мм) 5μ, 80% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 247**). ЖХМС: m/z найдено 454,2/456,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,19 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,69 (шс, 1H), 8,43 (шс, 1H), 8,31-8,34 (м, 1H), 8,12 (шс, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,81-7,88 (м, 3H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,98-6,01 (м, 1H), 4,78-4,83 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,75 мин, Колонка: Chiralpak AD-H(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-(1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 248**). ЖХМС: m/z найдено

454,2/456,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,21 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,69 (шс, 1H), 8,43 (шс, 1H), 8,31-8,34 (м, 1H), 8,12 (шс, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,81-7,88 (м, 3H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,98-6,01 (м, 1H), 4,78-4,83 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,57 мин, Колонка: Chiralpak AD-H(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

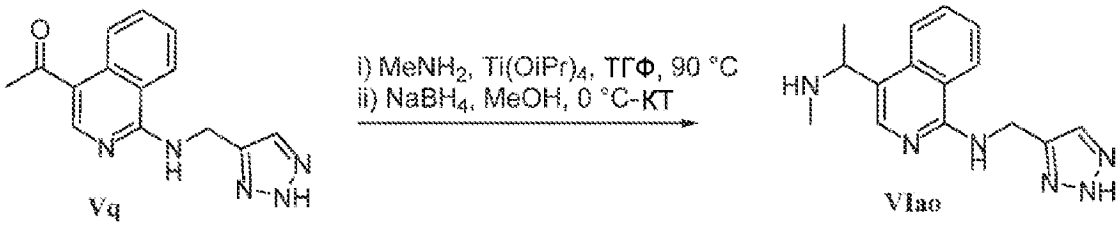
1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-он (Vq)



Vq

К раствору 0,6 г (2,92 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она в 8 мл NMP добавляют 1,8 мл (13,2 ммоль, 4,5 экв.) триэтиламина, затем 0,78 г (5,8 ммоль, 2,0 экв.) (2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанамина гидрохлорида, и смесь нагревают при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 40 мл воды и экстрагируют 3×30 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-3% метанола в метиленхлориде) с получением 0,4 г (1,49 ммоль, 51%) 1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vq**). ЖХМС: m/z найдено 268,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,76 (шс, 1H), 9,07 (д, 1H), 8,77-8,81 (м, 2H), 8,33 (д, 1H), 7,71-7,77 (м, 2H), 7,54-7,59 (м, 1H), 4,88 (д, 2H), 2,59 (с, 3H).

N-((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амин (VIao)

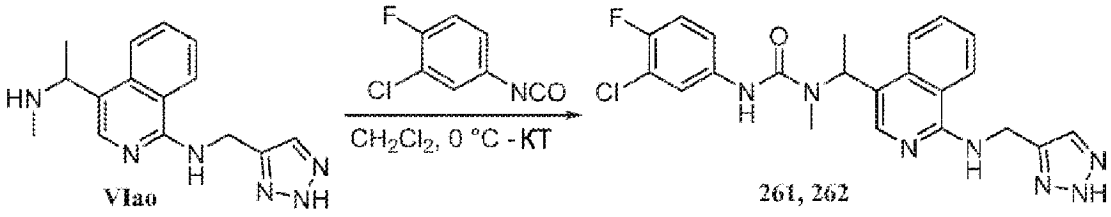


Vq VIao

К раствору 0,35 г (1,31 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vq**) в 3 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 3 мл изопропоксида титана, затем 5 мл (10 ммоль, 7,6 экв.) 2M раствора метиламина в ТГФ и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 3 мл метанола и добавляют 0,10 г (2,6 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 30 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 30 мл этилацетата, и фильтрат экстрагируют 50 мл этилацетата. Органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,4 г N-((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(1-

(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIao**). ЖХМС: m/z найдено 283,4 $[M+H]^+$.

1-(1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 261 и 262)

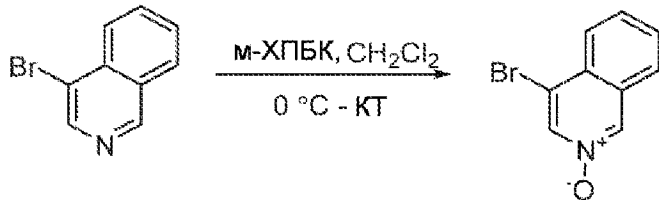


Рацемическую 1-(1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из N-((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-амина (**VIao**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (30×250 мм) 5μ, 65% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 261**). ЖХМС: m/z найдено 454,1/456,1 $[M+H]^+$, ВУ=6,27 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,72 (шс, 1H), 8,43 (шс, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,91-8,00 (м, 2H), 7,82-7,88 (м, 2H), 7,65-7,69 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,98-6,03 (м, 1H), 4,72-4,83 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,53 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,58 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-(1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 262**). ЖХМС: m/z найдено 454,1/456,1 $[M+H]^+$, ВУ=6,25 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,72 (шс, 1H), 8,43 (шс, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,91-8,00 (м, 2H), 7,82-7,88 (м, 2H), 7,65-7,69 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,98-6,03 (м, 1H), 4,72-4,83 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,53 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,10 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01 (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

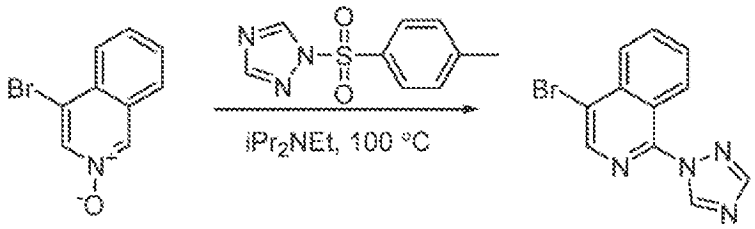
4-Бромизохинолин 2-оксид



К раствору 2,0 г (9,61 ммоль, 1,0 экв.) 4-бромизохинолина в 50 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 2,49 г (14,4 ммоль, 1,5 экв.) 77% *м*-хлорпербензойной кислоты. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 4 ч. Дополнительную порцию 0,30 г (1,74 ммоль, 0,2 экв.) 77% *м*-хлорпербензойной кислоты добавляют, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 72 ч. Реакционную смесь затем гасят 50 мл насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×80 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и

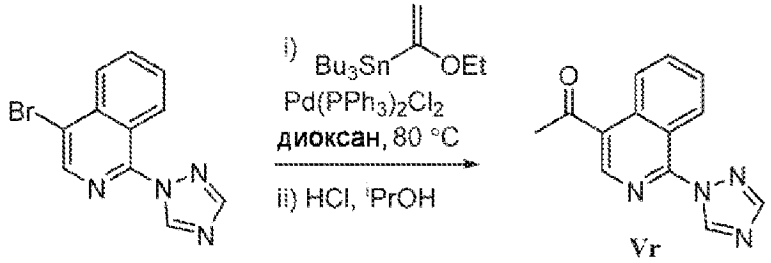
растворитель удаляют в вакууме с получением 2,13 г (9,6 ммоль, 99%) 4-бромизохинолина 2-оксида, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,04-8,13 (м, 1H), 7,63-7,78 (м, 3H).

4-Бром-1-(1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин



К 0,3 г (1,34 ммоль, 1,0 экв.) 4-бромизохинолина 2-оксида в герметично закрытой пробирке добавляют 0,7 мл (4,02 ммоль, 3,0 экв.) N,N-диизопропилэтиламина, затем 0,45 г (2,01 ммоль, 1,5 экв.) 1-(*n*-толилсульфонил)-1,2,4-триазола. Сосуд герметично закрывают и нагревают при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 4 мл метиленхлорида и очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 15-100% этилацетата/гексана) с получением 0,13 г (0,48 ммоль, 36%) 4-бром-1-(1,2,4-триазол-1-ил)изохинолина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (с, 1H), 8,92 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,23-8,33 (м, 2H), 7,92 (м, 1H), 7,78 (м, 1H).

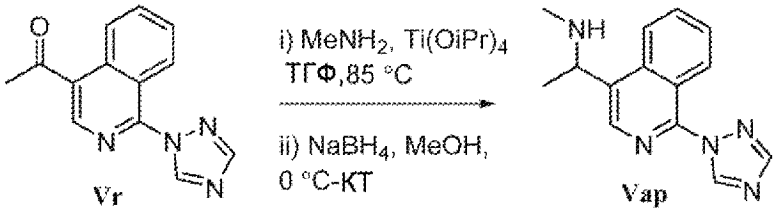
1-[1-(1,2,4-триазол-1-ил)-4-изохинолил]этенон (Vr)



Раствор 0,14 г (0,51 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-1-(1,2,4-триазол-1-ил)изохинолина в 4 мл 1,4-диоксане в герметично закрытой пробирке дегазируют азотом и добавляют 0,22 мл (0,66 ммоль, 1,3 экв.) трибутил(1-этоксивинил)станнана, затем 29 мг (0,04 ммоль, 0,08 экв.) дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II). Сосуд герметично закрывают и смесь нагревают при 80°C в течение 70 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 25 мл этилацетата и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 15 мл этилацетата и объединенный фильтрат концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 10%-60% этилацетата/гексана) с получением 0,13 г (0,49 ммоль, 96%) 4-(1-этоксивинил)-1-(1,2,4-триазол-1-ил)изохинолина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,20-8,28 (м, 2H), 7,79 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,07 (кв, 2H), 1,45 (т, 3H). Очищенный 4-(1-этоксивинил)-1-(1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин растворяют в 10 мл изопропанола и добавляют 0,73 мл (1,46 ммоль, 3,0 экв.) 2 М водного HCl. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 50 мин, и летучие вещества удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением 0,11 г (0,48 ммоль, 98%) 1-[1-(1,2,4-триазол-1-ил)-4-изохинолил]этенона (**Vr**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ

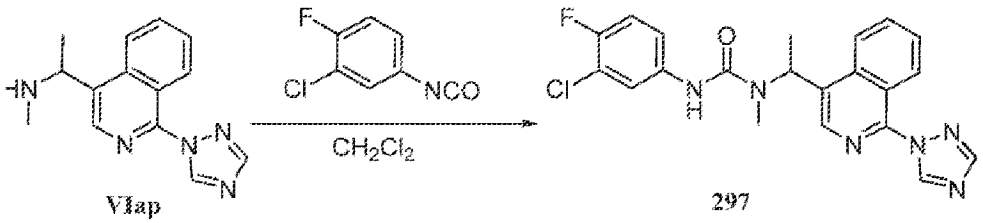
9,41 (д, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,67 (м, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 2,83 (с, 3H).

1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)-N-метилэтан-1-амин (VIap)



К смеси 56 мг (0,24 ммоль, 1,0 экв.) 1-[1-(1,2,4-триазол-1-ил)-4-изохинолил]этанона (**Vr**) в 1,2 мл (2,4 ммоль, 10,0 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ в микроволновой пробирке добавляют 0,28 мл (0,94 ммоль, 4,0 экв.) тетраизопропоксититана. Смесь подвергают микроволновому облучению, сохраняя температуру реакции 85°С в течение 30 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры, дополнительно охлаждают до 0°С, разбавляют 0,7 мл метанола и добавляют 13 мг (0,35 ммоль, 1,5 экв.) боргидрида натрия. Смесь перемешивают при 0°С в течение 30 мин, нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 1 ч. Реакционную смесь затем медленно добавляют к 0,5 мл быстро перемешиваемого насыщенного раствора соли и разбавляют 20 мл 9:1 *об./об.* этил ацетат:ацетонитрил. Смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 15 мл этилацетата. Объединенный фильтрат выпаривают в вакууме, и остаток сушат в высоком вакууме с получением 71 мг неочищенного 1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)-N-метилэтан-1-амина (**VIap**).

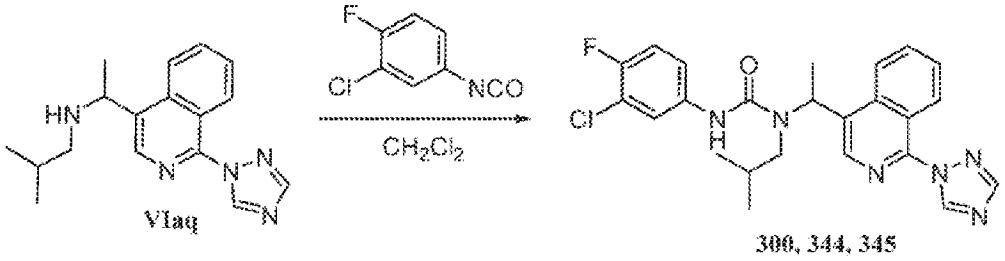
1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединение 297)



К 71 мг неочищенного N-метил-1-[1-(1,2,4-триазол-1-ил)-4-изохинолил]этанамина (**VIap**) в 2 мл метиленхлориде при 0°С добавляют раствор 31 мкл (0,25 ммоль) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола в 0,5 мл метиленхлорида, и смесь перемешивают при 0°С в течение 15 мин. Смесь разбавляют 2 мл метиленхлорида и 50 мкл MeOH, загружают непосредственно в предварительно уравновешенную колонку с диоксидом кремния и очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 0,5-10% метанол/метиленхлорид) с получением 12,5 мг (11% от **Vr**) рацемической 3-(3-хлор-4-фтор-фенил)-1-метил-1-[1-[1-(1,2,4-триазол-1-ил)-4-изохинолил]этил]мочевины (**Соединение 297**). ЖХМС: m/z найдено 425,2/427,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,57 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (с, 1H), 8,83 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,27 (д, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,52 (кв, 1H), 6,31 (с, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,76 (д, 3H).

1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-

1-изобутилмочевина (Соединения300, 344 и 345)

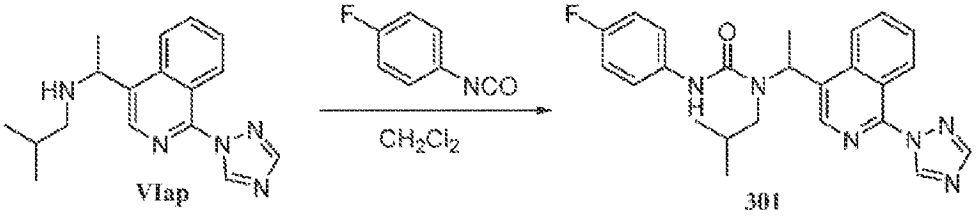


Рацемическую 1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевину (**Соединение 300**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из N-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-1-амина (**VIaq**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 467,2/469,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,41 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (с, 1H), 8,87 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,24-8,32 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,72 (м,1H), 7,64 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,57 (кв, 1H), 6,37 (с, 1H), 2,80-2,97 (м, 2H), 1,77 (д, 3H), 1,29 (м, 1H), 0,75 (д, 3H), 0,39 (д, 3H).Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка: Diacel IG (250×10 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 9 г/мин.

1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 344**). ЖХМС: m/z найдено 467,2/469,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,48 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (с, 1H), 8,87 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,24-8,32 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,72 (м,1H), 7,64 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,57 (кв, 1H), 6,37 (с, 1H), 2,80-2,97 (м, 2H), 1,77 (д, 3H), 1,29 (м, 1H), 0,75 (д, 3H), 0,39 (д, 3H). Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,69 мин, Колонка: Diacel IG (250 X 4,6 мм) 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 345**). ЖХМС: m/z найдено 467,2/469,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,48 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (с, 1H), 8,87 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,24-8,32 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,72 (м,1H), 7,64 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,57 (кв, 1H), 6,37 (с, 1H), 2,80-2,97 (м, 2H), 1,77 (д, 3H), 1,29 (м, 1H), 0,75 (д, 3H), 0,39 (д, 3H). Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,10 мин, Колонка: Diacel IG (250 X 4,6 мм) 5 μ, 70% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

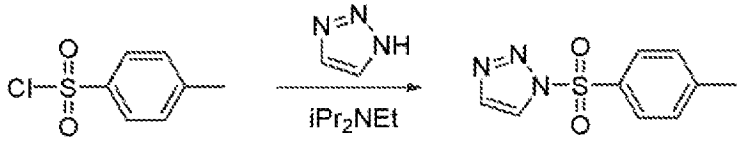
1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина (Соединение 301)



Рацемическую 1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевину **(Соединение 301)** синтезируют по методике, описанной выше, из N-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-1-амина

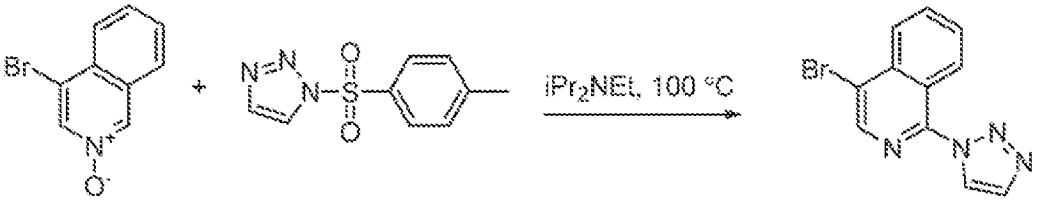
(**VIaq**) и 1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 433,2 [M+H]+, ВУ=4,76 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,06 (с, 1H), 8,86 (дд,1H), 8,44 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,85 (ддд, 1H), 7,72 (ддд, 1H), 7,34-7,44 (м, 2H), 7,00-7,10 (м, 2H), 6,59 (кв, 1H), 6,35 (с, 1H), 2,81-2,97 (м, 2H), 1,77 (д, 3H), 1,30 (тд, 1H), 0,76 (д, 3H), 0,37 (д, 3H).

1-(p-Толилсульфонил)триазол



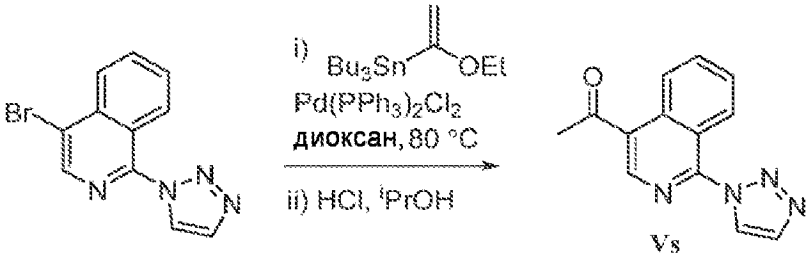
К раствору 0,8 г (11,6 ммоль, 1,0 экв.) 1H-триазола в 80 мл метиленхлорида в атмосфере азота добавляют 3,09 г (16,2ммоль, 1,4 экв.) 4-метилбензолсульфонилхлорида, затем 8,7 мл (49,8 ммоль, 4,3 экв.) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь дегазируют азотом и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-30% этил ацетат/метиленхлорид) с получением 2,0 г (8,9 ммоль, 77%) 1-(*n*-толилсульфонил)триазола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (д, 1H), 7,94-8,04 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,35-7,43 (м, 2H), 2,45 (с, 3H).

4-Бром-1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин



Смесь 0,54 мл (3,08 ммоль, 3,0 экв.) N,N-диизопропилэтиламина, 0,34 г (1,54 ммоль, 1,5 экв.) 1-(*n*-толилсульфонил)триазола и 0,23 г (1,03 ммоль, 1,0 экв.) в герметично закрытой пробирке нагревают при 100°C в течение 16 ч. При охлаждении до комнатной температуры, смесь разбавляют 3 мл метиленхлорида и очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 15-100% этилацетата/гексана) с получением 0,1 г (0,12 ммоль, 34%) 4-бром-1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 7,86-78,02 (м, 2H), 7,75-7,86 (м, 1H).

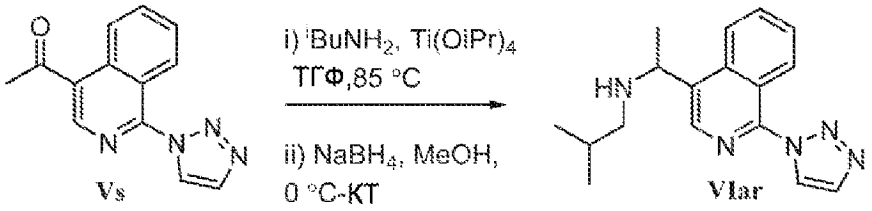
1-[1-(1,2,3-триазол-1-ил)-4-изохинолил]этан-1-он (Vs)



Раствор 0,13 г (0,46 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолина в 4 мл 1,4-диоксана в герметично закрытой пробирке дегазируют азотом и добавляют 0,20 мл (0,60 ммоль, 1,3 экв.) трибутил(1-этоксивинил)станнана, затем 26 мг (0,04 ммоль, 0,09 экв.) дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II). Сосуд герметично закрывают, и смесь

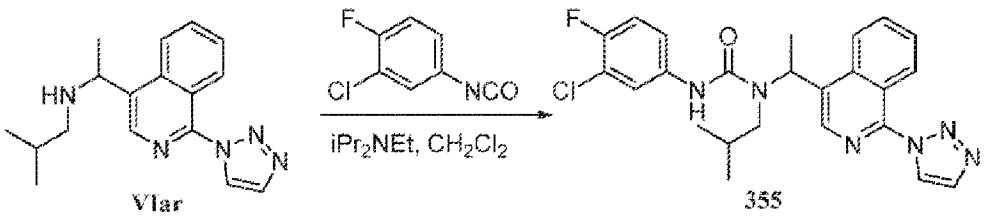
нагревают при 80°C в течение 70 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 25 мл этилацетата и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 15 мл этилацетата, и объединенный фильтрат концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 10%-60% этилацетата/гексана) с получением 0,11 г (89%) 4-(1-этоксивинил)-1-(1,2,3-триазол-1-ил)изохинолина, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (м, 1H), 8,44-8,51 (м, 2H), 8,26 (м, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,52 (д, 1H), 4,08 (кв, 2H), 1,45 (т, 3H). Очищенный 4-(1-этоксивинил)-1-(1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин растворяют в 10 мл изопропанол и добавляют 0,61 мл (1,22 ммоль, 3,0 экв.) 2 М водной HCl. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, и летучие вещества удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением 0,11 г 1-[1-(1,2,3-триазол-1-ил)-4-изохинолил]этенона (**Vs**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,16 (с, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,37 (м, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 2,85 (с, 3H).

1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)-N-метилэтан-1-амин (VIar)



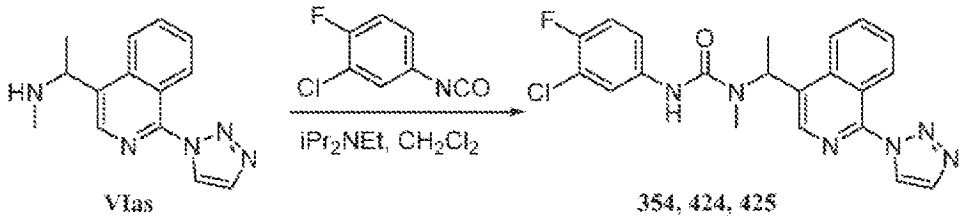
К смеси 37 мг (0,16 ммоль, 1,0 экв.) 1-[1-(триазол-1-ил)-4-изохинолил]этенона (**Vs**) и 17 мкл (0,17 ммоль, 1,1 экв.) 2-метилпропан-1-амина в 0,85 мл ТГФ в микроволновой пробирке добавляют 0,18 мл (0,62 ммоль, 4,0 экв.) тетраизопропоксититана. Смесь подвергают микроволновому облучению, сохраняя температуру реакции 85°C в течение 30 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры, дополнительно охлаждают до 0°C, разбавляют 0,7 мл метанола и добавляют 9 мг (0,23 ммоль, 1,5 экв.) боргидрида натрия. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 1 ч. Реакционную смесь затем медленно добавляют к 0,5 мл быстро перемешиваемого насыщенного раствора соли и разбавляют 20 мл 9:1 *об./об.* этилацетата:ацетонитрила. Смесь фильтруют через CELITE®, и слой промывают 15 мл этилацетата. Объединенный фильтрат выпаривают в вакууме, и остаток сушат в высоком вакууме с получением 50 мг неочищенного N-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-1-амина (**VIar**), ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,66 (м, 2H), 8,49 (д, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,03 (т,1H), 7,94 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 4,74 (кв,1H), 3,38-3,28 (м, 3H), 2,53 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,60 (м, 3H), 0,93 (м, 6H).

1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевина (Соединение 355)



Рацемическую 1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевину **(Соединение 355)** синтезируют по методике, описанной выше, из N-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-1-амина (**VIar**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 467,2/469,2 [M+H]+, ВУ=5,54 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,88 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,23 (m 1H), 8,11 (д, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,77-7,86 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 6,37 (кв, 1H), 3,02 (д, 2H), 1,73 (д, 3H), 1,21-1,36 (м, 1H), 0,63 (д, 3H), 0,38 (д, 3H).

1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 354, 424 и 425)

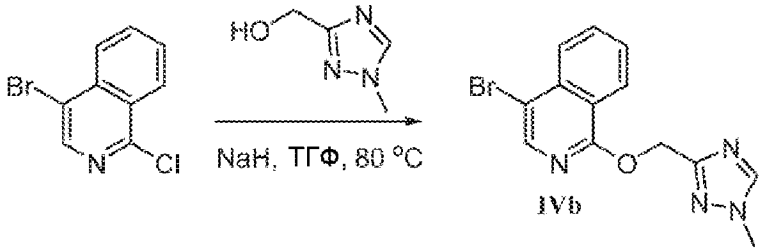


Рацемическую 1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевину (**Соединение 354**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)-N-метилэтан-1-амина (**VIas**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 425,1/427,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,78 мин. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка: Chiralcel OX-3 (250×10 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока 9 г/мин с получением 13,8 мг и 14,1 мг разделенных энантиомеров.

1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 424**). ЖХМС: m/z найдено 425,2/427,1 [M+H]+, ВУ=4,48 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,17-8,24 (м, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,36 (кв, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,70 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,70 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (150×4,6 мм) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

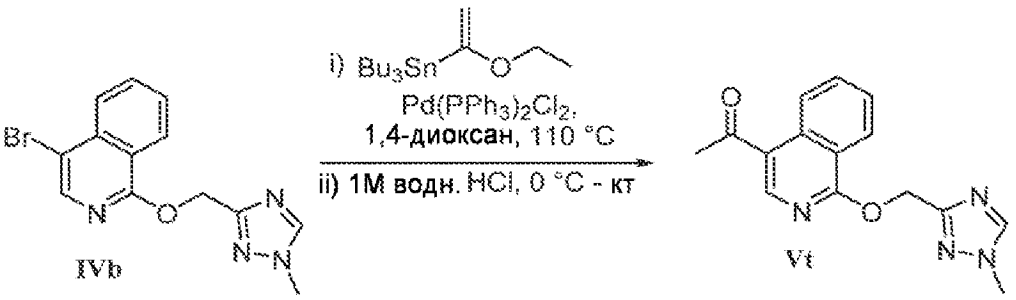
1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 425**). ЖХМС: m/z найдено 425,2/427,1 [M+H]+, ВУ=4,48 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,17-8,24 (м, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,36 (кв, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,70 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,70 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (150×4,6 мм) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

4-Бром-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин (IVb)



К раствору 0,61 г (5,37 ммоль, 1,3 экв.) (1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанола в 25 мл ТГФ при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,25 г (6,19 ммоль, 1,5 экв.) 60% дисперсии гидрида натрия в минеральном масле. Смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин и добавляют 1,0 г (4,13 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-1-хлоризохинолина. Смесь затем нагревают при 80°C в течение 6 ч. При охлаждении до комнатной температуры, реакцию гасят 30 мл ледяной воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-10% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,9 г (2,82 ммоль, 68%) 4-бром-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолина (**IVb**). ЖХМС: m/z найдено 319,3/321,3 $[M+H]^+$, ВУ=1,87 мин; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30-8,32 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,04-8,06 (м, 2H), 7,74-7,78 (т, 1H), 7,26-7,59 (т, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,94 (с, 3H).

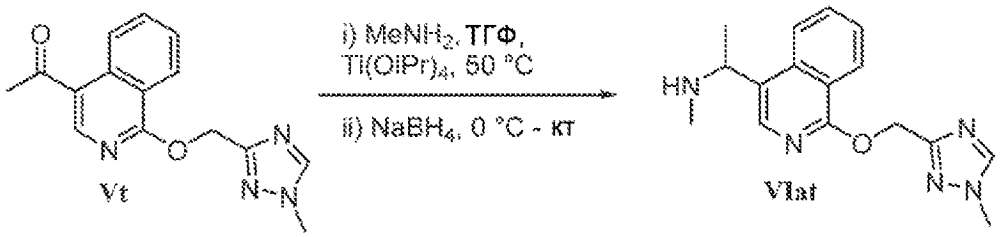
1-(1-((1-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этанон (Vt)



К раствору 0,90 г (2,8 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолина (**IVb**) в 3 мл 1,4-диоксана добавляют 2,6 г (7,0 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)олова. Смесь дегазируют продуванием газообразным аргоном в течение 5 мин и добавляют 0,10 г (0,14 ммоль, 0,05 экв.) дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II). Смесь затем нагревают при 110°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь затем разбавляют 15 мл 1 М водного HCl и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь подщелачивают 40 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и фильтруют через слой CELITE®. Фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата, и объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом

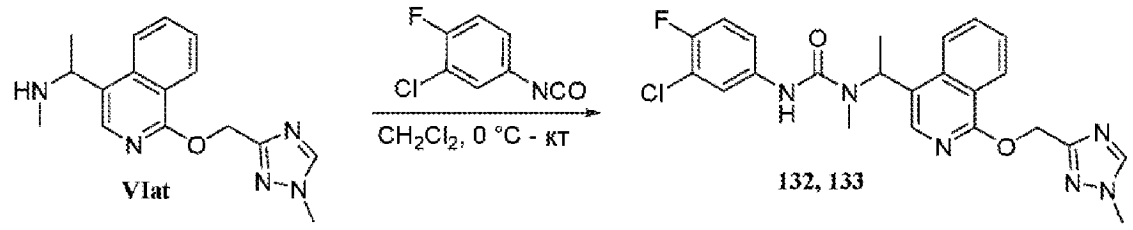
0-10% метанол/метиленхлорид) с получением 0,68 г (2,4 ммоль, 85%) 1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этанона (**Vt**). ЖХМС: m/z найдено 283,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,58 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (д, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,34-8,37 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,84 (с, 3H).

N-Метил-1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этан-1-амин (VIat)



К раствору 0,68 г (2,4 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этанона (**Vt**) в 25 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 6 мл (12 ммоль, 5 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ, затем 6,8 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 50°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,27 г (7,2 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 30 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 10 мл этилацетата и фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-10% метанол/метиленхлорид) с получением 0,37 г (1,24 ммоль, 51%) N-метил-1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этанамина (**VIat**). ЖХМС: m/z найдено 298,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,15 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$):δ 8,92 (шс, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,23 (д, 2H), 7,86-7,92 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,97-5,01 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,64 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 132 и 133)



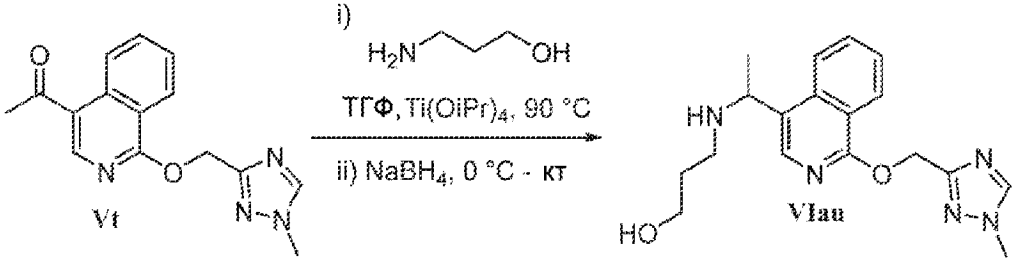
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из N-метил-1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этанамина (**VIat**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H (30×250 мм) 5 μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 90

г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 132**). ЖХМС: m/z найдено 469,3/471,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,73 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (шс, 2H), 8,18 (д, 1H), 8,11 (шс, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,79-7,87 (м, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,11-6,15 (м, 1H), 5,51-5,58 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,59 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,49 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

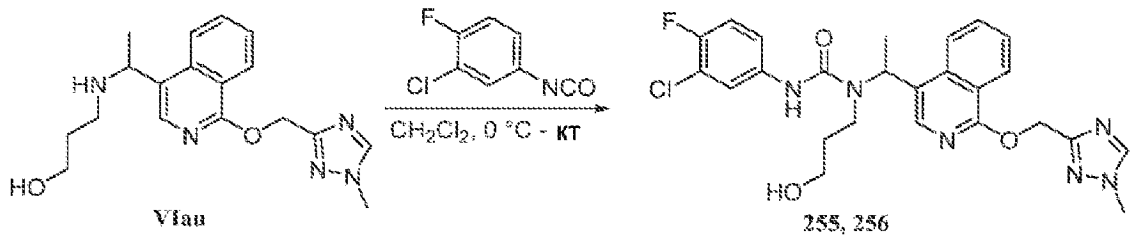
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 133**). ЖХМС: m/z найдено 469,3/471,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,69 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (шс, 2H), 8,18 (д, 1H), 8,11 (шс, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,79-7,87 (м, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,11-6,15 (м, 1H), 5,51-5,58 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,59 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,74 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-((1-(1-((1-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-ол (VIau)



К раствору 0,22 г (0,78 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vt**) в 2 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 0,12 г (1,56 ммоль, 2,0 экв.) 3-аминопропан-1-ола, затем 2 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,06 г (1,56 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 5 мл воды 40 мл и 10% метанолом в метиленхлориде и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 10 мл 10% метанолом в метиленхлориде и слои разделяют. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,17 г неочищенного 3-((1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-ола (**VIau**). ЖХМС: m/z найдено 298,1 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения255 и 256)

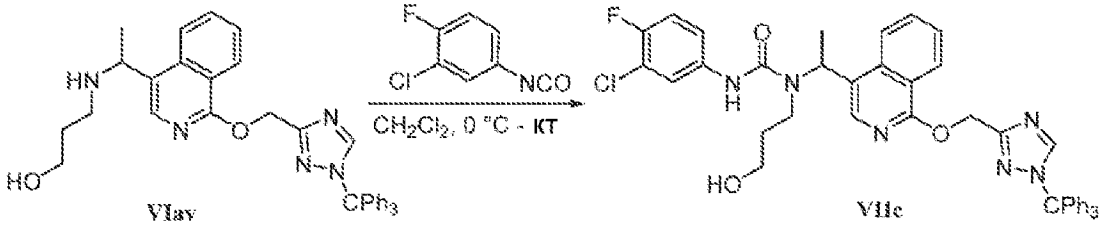


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 3-((1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-ола (**VIau**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (30×250 мм) 5 μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 255**). ЖХМС: m/z найдено 513,3/515,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,51 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 (шс, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,15-8,19 (м, 2H), 7,94 (д, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,40-7,46 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,13-6,17 (м, 1H), 5,54 (кв, 2H), 5,04 (шс, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,09-3,17 (м, 4H), 1,62 (д, 3H), 0,90-1,05 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,02 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01 (150×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=4,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 256**). ЖХМС: m/z найдено 513,3/515,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,51 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 (шс, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,15-8,19 (м, 2H), 7,94 (д, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,40-7,46 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,13-6,17 (м, 1H), 5,54 (кв, 2H), 5,04 (шс, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,09-3,17 (м, 4H), 1,62 (д, 3H), 0,90-1,05 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=9,51 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01 (150×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=4,0 мл/мин.

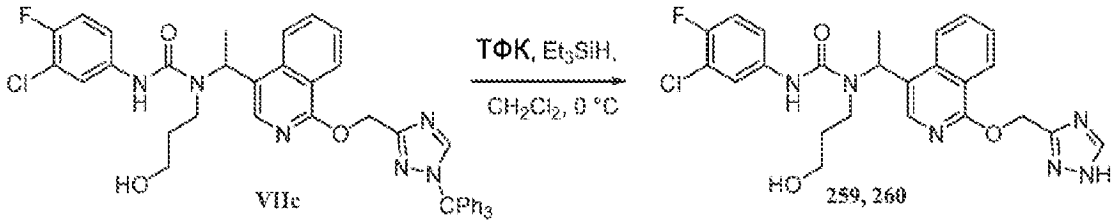
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси) изохинолин-4-ил)этил)мочевина (VIIc)



Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси) изохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 3-((1-(1-((1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)амино)пропан-1-ола (**VIav**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Полученный неочищенный продукт очищают ДХСД (REVELERS®

колонка, элюируя линейным градиентом 0-5% метанолом в метиленхлориде). ЖХМС: m/z найдено 741,3/743,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,79 (с, 1H), 8,15-8,19 (м, 3H), 7,94 (д, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,31-7,44 (м, 11H), 7,05-7,09 (м, 6H), 6,13-6,17 (м, 1H), 5,63 (д, 1H), 5,56 (д, 1H), 5,05 (шт, 1H), 3,05-3,17 (м, 4H), 1,62 (д, 3H), 0,74-1,02 (м, 2H).

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина (Соединения 259 и 260)



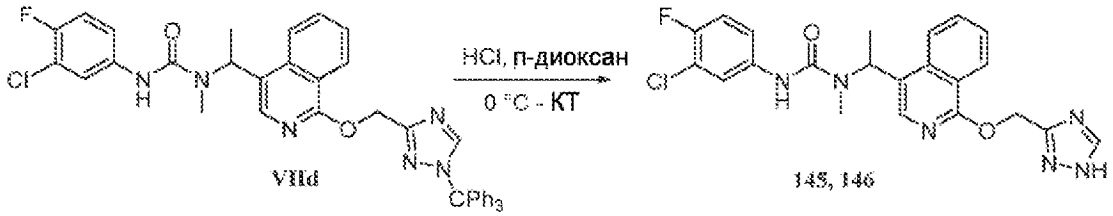
К раствору 0,15 г (0,20 ммоль, 1,0 экв.) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевины (**VIIc**) в 3 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 14 мкл (0,20 ммоль, 1,0 экв.) трифторуксусной кислоты затем 0,1 мл (0,60 ммоль, 3,0 экв.) триэтилсилана и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляют 5 мл воды и экстрагируют 10 мл метиленхлорида. Органические экстракты промывают 5 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия, 5 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 5 мл 1:1 *об./об.* диэтилового эфира:*н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 80 мг (0,16 ммоль, 80%) рацемической 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 499,12 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (30×250 мм) 5 μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 259**). ЖХМС: m/z найдено 499,1/501,1 $[M+H]^+$, ВУ=6,78 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,13 (шс, 1H), 8,79 (шс, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,40-7,46 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,13-6,17 (м, 1H), 5,58-5,63 (м, 2H), 5,06 (шт, 1H), 3,09-3,17 (м, 4H), 1,62 (д, 3H), 0,91-1,04 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,68 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=4,0 мл/мин.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 260**). ЖХМС: m/z найдено 499,1/501,1 $[M+H]^+$, ВУ=6,78 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,13 (шс, 1H), 8,79 (шс, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,40-7,46 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,13-6,17 (м, 1H), 5,58-5,63 (м, 2H), 5,06 (шт, 1H), 3,09-3,17 (м, 4H), 1,62 (д, 3H), 0,91-1,04 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,04 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60%

CO_2:MeOH, Скорость потока=4,0 мл/мин.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединение 145 и 146)

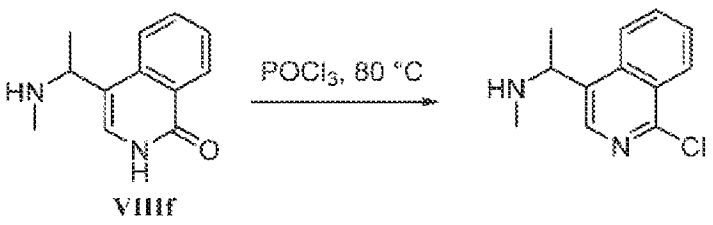


К раствору 0,4 г (0,58 ммоль, 1,0 экв.) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевины (**VIId**) в 4 мл 1,4-диоксана добавляют 4 мл 1 М водного HCl раствора по каплям при 0°C. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Смесь затем подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия до pH~9 и экстрагируют 3×40 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 60 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (REVELERIS® SiO_2 колонка, элюируя линейным градиентом 0-5% метанолом в метиленхлориде) с получением 120 мг (0,268 ммоль, 46%) рацемической 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины. ЖХМС: m/z найдено 455,1/457,1 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (30×250 мм) 5 μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 145**). ЖХМС: m/z найдено 455,3/457,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,52 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,05 (шс, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,38 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,80-7,88 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,12-6,16 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,59 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,26 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 146**). ЖХМС: m/z найдено 455,3/457,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,51 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,05 (шс, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,38 (шс, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,80-7,88 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,12-6,16 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,59 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,01 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

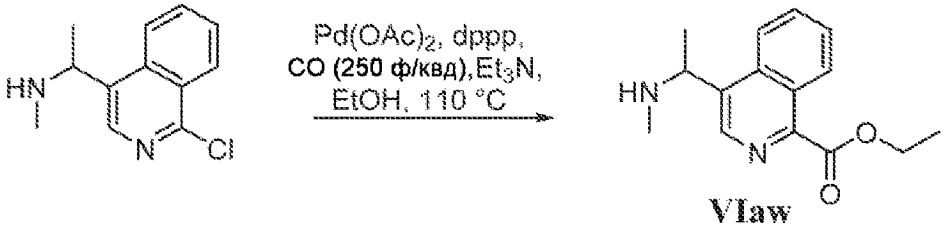
1-(1-Хлоризохинолин-4-ил)-N-метилэтан-1-амин



VIIIf

Раствор 2,5 г (12,4 ммоль, 1,0 экв.) 4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIf**) в 25 мл оксихлорида фосфора нагревают при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и гасят 100 мл ледяной воды, подщелачивают 10% водным раствором карбоната натрия и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 2,0 г 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-N-метилэтанамина. ЖХМС: m/z найдено 221,1/224,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,53 мин; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,88-7,94 (м, 1H), 7,79-7,85 (м, 1H), 4,32-4,39 (м, 1H), 2,38 (шс, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,40 (д, 3H).

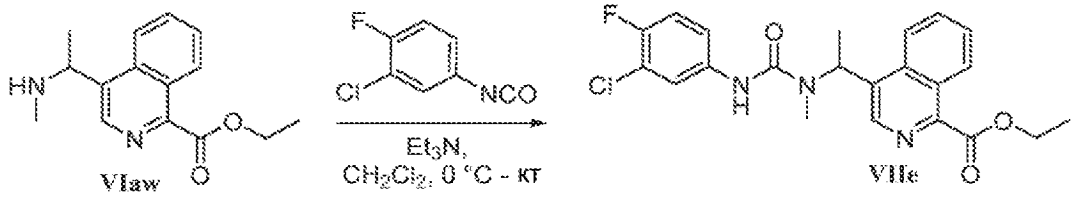
Этил 4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-карбоксилат (VIaw)



VIaw

К раствору 2,0 г (9,1 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-N-метилэтанамина в 20 мл этанол в стальном сосуде под давлением добавляют 1,87 г (4,54 ммоль, 0,5 экв.) 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (dppp) затем 6,4 мл (45,5 ммоль, 5,0 экв.) триэтиламина. Смесь продувают газообразным азотом в течение 5 мин и добавляют 1,02 г (4,55 ммоль, 0,5 экв.) ацетата палладия(II). Сосуд герметично закрывают, создают давление оксида углерода 250 ф./кв.д. и нагревают при 110°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через CELITE® и слой промывают 20 мл этанола. Фильтрат концентрируют в вакууме, и остаток очищают хроматографией (REVELERIS® колонка с силикагелем, элюируя линейным градиентом 0-10% метанолом в метиленхлориде) с получением 1,3 г (5,03 ммоль, 40% из **VIIIf**) этил 4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-карбоксилата (**VIaw**). ЖХМС: m/z найдено 259,2 $[M+H]^+$.

Этил 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксилат (VIIe)



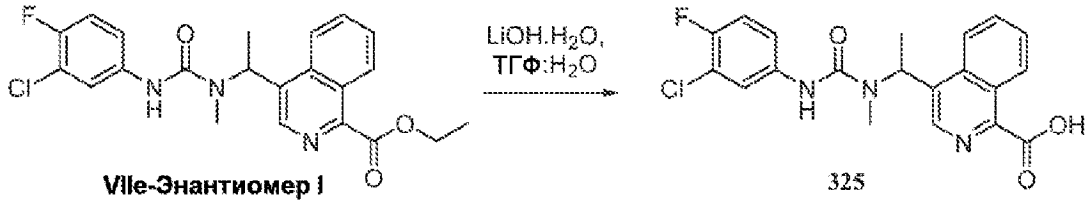
VIaw VIIe

К раствору 0,5 г (1,93 ммоль, 1,0 экв.) этил 4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1-карбоксилата (**VIaw**) в 5 мл метиленхлорида при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,82 мл

(5,81 ммоль, 3,0 экв.) триэтиламина, затем 0,3 г (1,74 ммоль, 0,9 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 3×50 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 35 мл воды, 35 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (REVELERIS® Диоксид кремния колонка, элюируя линейным градиентом 0-5% метанола в метиленхлориде) с получением 0,6 г (1,39 ммоль, 72%) этил4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксилата (**VIIe**). ЖХМС: m/z найдено 430,5/432,5 $[M+H]^+$, ВУ=2,40 мин; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (с, 1Н), 8,52 (шс, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 7,87-7,94 (м, 1Н), 7,84-7,87 (м, 1Н), 7,75-7,81 (м, 1Н), 7,48-7,53 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,29-6,34 (м, 1Н), 4,49 (кв, 2Н), 2,61 (с, 3Н), 1,67 (д, 3Н), 1,39 (т, 3Н).

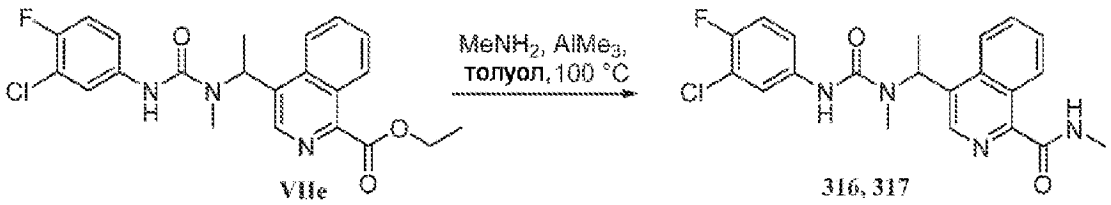
Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H (250×30 мм) 5 μ, 90% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин с получением 130 мг этил 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксилата - Энантиомера I (**VIIe-Энантиомер I**) и 100 мг этил 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксилата - Энантиомера II (**VIIe-Энантиомер II**).

4-(1-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоновой кислоты Энантиомер I (Соединение 325)



К раствору 130 мг (0,303 ммоль, 1,0 экв.) этил 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксилата (**VIIe-Энантиомера I**) в 2 мл ТГФ добавляют раствор 26 мг (0,606 ммоль, 2,0 экв.) моногидрата гидроксида лития в 2 мл воды и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме, и остаток ресуспендируют в 5 мл воды и подкисляют до pH ~2 1 M HCl. Полученный осадок собирают фильтрацией, промывают 5 мл воды, затем 5 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 89 мг (0,221 ммоль, 73%) 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоновой кислоты Энантиомера I (**Соединение 325**). ЖХМС: m/z найдено 402,0/404,0 $[M+H]^+$; ВУ=3,49 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,65 (с, 1Н), 8,52-8,54 (м, 2Н), 8,19 (д, 1Н), 7,85-7,93 (м, 2Н), 7,75-7,79 (м, 1Н), 7,49-7,53 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,28-6,34 (м, 1Н), 2,62 (с, 3Н), 1,67 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,00 мин, Колонка: Chiralpak IE,(4,6×250 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

4-(1-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамид (Соединения 316 и 317)

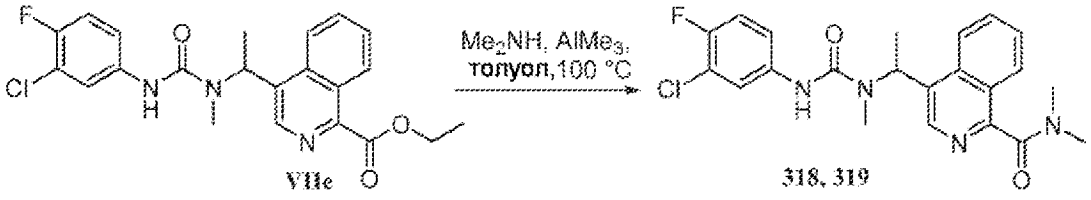


К раствору 0,35 г (0,82 ммоль, 1,0 экв.) рацемического этил 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксилата (**VIIe**) в 8 мл толуола в атмосфере азота добавляют 0,62 мл (1,22 ммоль, 1,5 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ, затем 0,82 мл (1,63 ммоль, 2,0 экв.) 2М раствора триметилалюминия в толуоле и смесь нагревают при 100°С в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагируют 2×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (REVELERIS® диоксид кремния колонка, элюируя линейным градиентом 0-10% метанолом в метиленхлориде) с получением 0,25 г (0,60 ммоль, 74%) рацемического 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамида. ЖХМС: m/z найдено 415,3/417,3 $[M+H]^+$.Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

4-(1-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамид - Энантиомер I (**Соединение 316**). ЖХМС: m/z найдено 415,1/417,1$[M+H]^+$; ВУ=4,32 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,91 (д, 1Н), 8,80 (м, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 7,84-7,88 (м, 2Н), 7,70-7,74 (м, 1Н), 7,48-7,52 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,26-6,32 (м, 1Н), 2,89 (д, 3Н), 2,60 (с, 3Н), 1,67 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,86 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

4-(1-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамид - Энантиомер II (**Соединение 317**). ЖХМС: m/z найдено 415,1/417,1$[M+H]^+$; ВУ=4,32 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,91 (д, 1Н), 8,80 (м, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 7,84-7,88 (м, 2Н), 7,70-7,74 (м, 1Н), 7,48-7,52 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,26-6,32 (м, 1Н), 2,89 (д, 3Н), 2,60 (с, 3Н), 1,67 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,10 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

4-(1-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамид (Соединения 318 и 319)



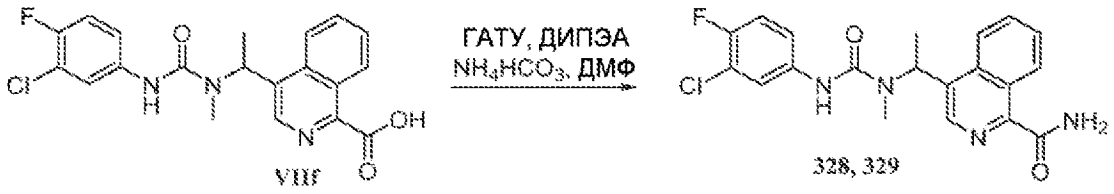
К раствору 0,35 г (0,82 ммоль, 1,0 экв.) этил 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксилата (**VIIe**) в 8 мл толуола в атмосфере азота

добавляют 0,62 мл (1,22 ммоль, 1,5 экв.) 2М раствора диметиламина в ТГФ затем 0,82 мл (1,63 ммоль, 2,0 экв.) 2М раствора триметилалюминия в толуоле и смесь нагревают при 100°С в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят 15 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагируют 2×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (REVELERIS® диоксид кремния колонка, элюируя линейным градиентом 0-10% метанолом в метиленхлориде) с получением 0,15 г (0,35 ммоль, 43%) рацемического 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамида. ЖХМС: m/z найдено 429,1/431,1 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

4-(1-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамид - Энантиомер I (**Соединение 318**). ЖХМС: m/z найдено 429,2/431,2$[M+H]^+$; ВУ=4,13 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,59 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,85-7,92 (м, 3Н), 7,69-7,73 (м, 1Н), 7,48-7,53 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,26-6,31 (м, 1Н), 3,15 (с, 3Н), 2,74 (с, 3Н), 2,61 (с, 3Н), 1,66 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,16 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

4-(1-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамид - Энантиомер II (**Соединение 319**). ЖХМС: m/z найдено 429,2/431,2$[M+H]^+$; ВУ=4,15 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,59 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,85-7,92 (м, 3Н), 7,69-7,73 (м, 1Н), 7,48-7,53 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,26-6,31 (м, 1Н), 3,15 (с, 3Н), 2,74 (с, 3Н), 2,61 (с, 3Н), 1,66 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,04 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

4-(1-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамид (Соединения 328 и 329)



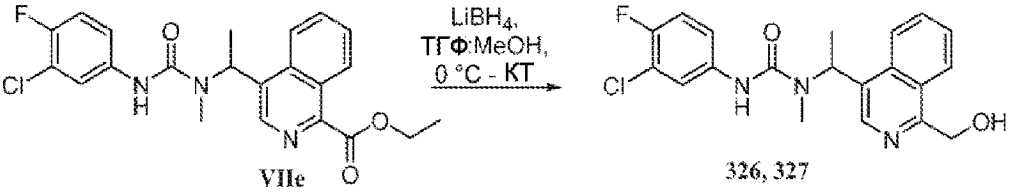
К раствору 0,3 г (0,74 ммоль, 1,0 экв.) рацемической 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоновой кислоты(**VIIf**) в 5 мл ДМФ добавляют 0,52 мл (3,0 ммоль, 4,0 экв.) N,N-диизопропилэтиламина, затем 0,56 г (1,5 ммоль, 2,0 экв.) гексафторфосфата 3-оксида (1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния и 0,59 г (7,5 ммоль, 10 экв.) бикарбоната аммония и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляют 30 мл ледяной воды и твердые вещества собирают фильтрацией, промывают 10 мл воды, затем 5 мл *н*-пентана с получением 0,2 г (0,5 ммоль, 67%) рацемического 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-

метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамида. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

4-(1-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамид - Энантиомер I (**Соединение 328**). ЖХМС: m/z найдено 401,1/403,2$[M+H]^+$; ВУ=4,17 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,89 (д, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,22 (шс, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,84-7,89 (м, 2Н), 7,80 (шс, 1Н), 7,70-7,74 (м, 1Н), 7,48-7,53 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,26-6,32 (м, 1Н), 2,61 (с, 3Н), 1,67 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,42 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

4-(1-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамид - Энантиомер II (**Соединение 329**). ЖХМС: m/z найдено 401,1/403,2$[M+H]^+$; ВУ=4,16 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,89 (д, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,22 (шс, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,84-7,89 (м, 2Н), 7,80 (шс, 1Н), 7,70-7,74 (м, 1Н), 7,48-7,53 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,26-6,32 (м, 1Н), 2,61 (с, 3Н), 1,67 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,57 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 326 и 327)



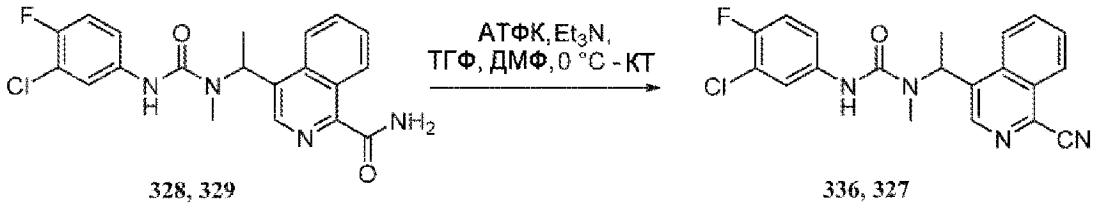
К раствору 0,15 г (0,35 ммоль, 1,0 экв.) рацемического этил 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксилата (**VIIe**) в 4 мл 1:1 *об./об.* метанола:ТГФ при 0°С добавляют 31 мг (1,40 ммоль, 4,0 экв.) боргидрида лития. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят 20 мл ледяной воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл ТГФ и 5 мл метанола и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 95 мг (0,24 ммоль, 70%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 326**). ЖХМС: m/z найдено 388,2/390,2$[M+H]^+$; ВУ=3,31 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,48-8,52 (м, 2Н), 8,39 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,80-7,87 (м, 2Н), 7,67-7,71 (м, 1Н), 7,48-7,53 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,22-6,28 (м, 1Н), 5,42 (шс, 1Н), 5,06 (с, 2Н), 2,57 (с, 3Н), 1,63 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,42 мин, Колонка: Chiralpak IG-3(4,6×150 мм) 3 мкм, 70%

CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 327**). ЖХМС: m/z найдено 388,2/390,2$[M+H]^+$; ВУ=3,33 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,48-8,52 (м, 2Н), 8,39 (д, 1Н), 8,09 (д, 1Н), 7,80-7,87 (м, 2Н), 7,67-7,71 (м, 1Н), 7,48-7,53 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,22-6,28 (м, 1Н), 5,42 (шс, 1Н), 5,06 (с, 2Н), 2,57 (с, 3Н), 1,63 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,98 мин, Колонка: Chiralpak IG-3(4,6×150 мм) 3 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 336 и 337)



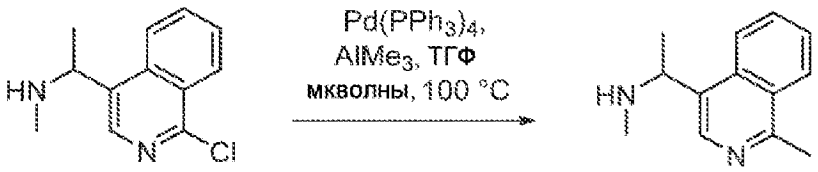
328, 329 336, 327

К раствору 0,15 г (0,38 ммоль, 1,0 экв.) рацемического 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамида (**Соединения 328 и 329**) в 6 мл 1:1 *об./об.* ТГФ:ДМФ при 0°Св атмосфере азота добавляют 0,26 мл (1,88 ммоль, 5,0 экв.) триэтиламина, затем 0,16 г (0,75 ммоль, 2,0 экв.) трифторуксусного ангидрида. Смесь нагревают до комнатной температуры перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят 10 мл насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют 2×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюируя линейным градиентом 10-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением 0,08 г (0,21 ммоль, 55%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 336**). ЖХМС: m/z найдено 383,1/385,1$[M+H]^+$; ВУ=5,21 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,82 (с, 1Н), 8,53 (шс, 1Н), 8,28-8,32 (м, 2Н), 8,01-8,05 (м, 1Н), 7,93-7,97 (м, 1Н), 7,83-7,86 (м, 1Н), 7,47-7,52 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,32-6,37 (м, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 1,67 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,69 мин, Колонка: Chiralpak IC-3(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 337**). ЖХМС: m/z найдено 383,1/385,1$[M+H]^+$; ВУ=5,21 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,82 (с, 1Н), 8,53 (шс, 1Н), 8,28-8,32 (м, 2Н), 8,01-8,05 (м, 1Н), 7,93-7,97 (м, 1Н), 7,83-7,86 (м, 1Н), 7,47-7,52 (м, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 6,32-6,37 (м, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 1,67 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,32 мин, Колонка: Chiralpak IC-3(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

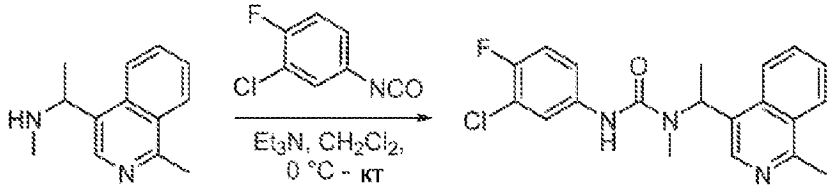
N-Метил-1-(1-метилизохинолин-4-ил)этан-1-амин (VIax)



VIax

К раствору 0,3 г (1,36 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)-N-метилэтан-1-амина в 5 мл ТГФ в микроволновой пробирке добавляют 0,08 г (0,07 ммоль, 0,05 экв.) тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), затем 0,8 мл (1,6 ммоль, 1,2 экв.) 2 М раствора триметилалюминия в толуоле. Смесь продувают газообразным азотом в течение 5 мин и затем подвергают микроволновому облучению, сохраняя температуру реакции 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и гасят 15 мл ледяной воды. Полученную гетерогенную смесь фильтруют через CELITE®. Фильтрат экстрагируют 60 мл этилацетата, и органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,3 г N-метил-1-(1-метилизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIax**). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,26-8,33 (м, 2H), 7,86-7,92 (м, 1H), 7,73-7,79 (м, 1H), 5,11-5,14 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,65 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 352 и 353)



VIax 352, 353

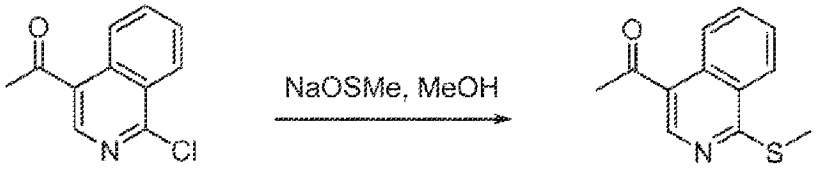
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из N-метил-1-(1-метилизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIax**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 352**). ЖХМС: m/z найдено 372,2/374,4[M+H]$^+$; ВУ=3,54 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,48 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,79-7,83 (м, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,20-6,25 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,61 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,26 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 353**). ЖХМС: m/z найдено 372,2/374,4[M+H]$^+$; ВУ=3,54 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,48 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,79-7,83 (м, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,32 (т, 1H),

6,20-6,25 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,61 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,83 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

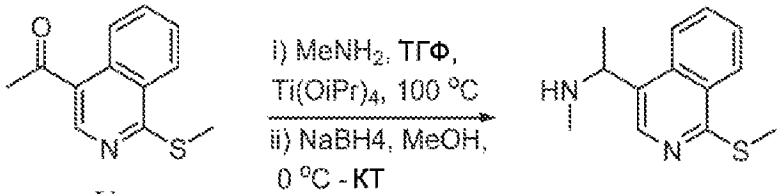
1-(1-(Метилтио)изохинолин-4-ил)этан-1-он (Vu)



Vu

К раствору 0,55 г (7,80 ммоль, 2,0 экв.) тиометоксида натрия в 10 мл метанола добавляют 0,8 г (3,90 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлоризохинолин-4-ил)этан-1-она, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляют 10 мл 10% водного карбоната калия и экстрагируют 2×40 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,7 г (3,22 ммоль, 82%) 1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vu**). ЖХМС: m/z найдено 218,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,46 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (д, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 2,77 (с, 6H).

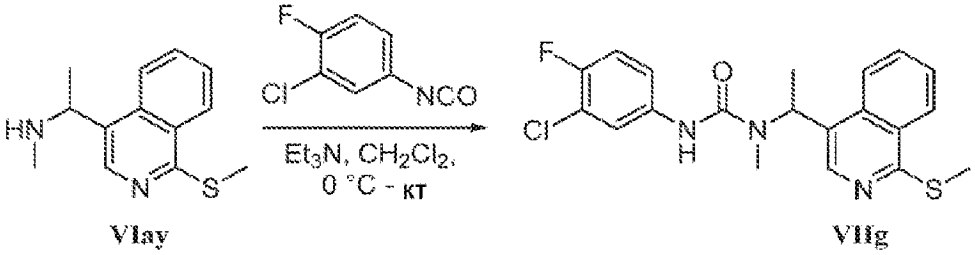
N-Метил-1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)этан-1-амин (VIay)



Vu **VIay**

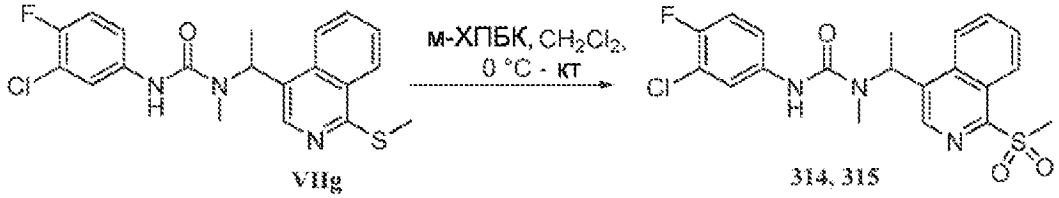
К раствору 0,2 г (0,92 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vu**) в 2 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют 2,0 мл (4,0 ммоль, 4,3 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ, затем 2 мл изопропоксида титана и смесь нагревают до 100°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Охлажденный раствор затем разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,07 г (1,84 ммоль, 2 экв.) боргидрида натрия порциями. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь разбавляют 10 мл насыщенного раствора соли и 50 мл 10% метанолом в метиленхлориде, фильтруют через CELITE® и слой промывают 20 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Органический слой разделяют, промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,25 г N-метил-1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIay**). ЖХМС: m/z найдено 233,2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,76-7,82 (м, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 4,24-4,30 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,16-2,18 (м, 4H), 1,39 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)этил)мочевина (VIIg)



К раствору 0,25 г N-метил-1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIay**) в 5 мл метиленхлорида при 0°С в атмосфере азота добавляют 0,45 мл (3,23 ммоль) триэтиламина, затем 0,13 мл (1,07 ммоль) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют 15 мл воды и экстрагируют 2×40 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (REVELERIS® Диоксид кремния колонка, элюируя линейным градиентом 0-6% метанолом в метиленхлориде) с получением 0,26 г (0,64 ммоль, 70% из **Vu**) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)этил)мочевины (**VIIg**). ЖХМС: m/z найдено 404,3 $[M+H]^+$, ВУ=2,78 мин; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45-8,49 (м, 2Н), 8,19 (д, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 7,81-7,89 (м, 2Н), 7,66-7,72 (м, 1Н), 7,68-7,72 (м, 1Н), 7,31 (т, 1Н), 6,17-6,21 (м, 1Н), 2,67(с, 3Н), 2,58 (с, 3Н), 1,61 (д, 3Н).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 314 и 315)



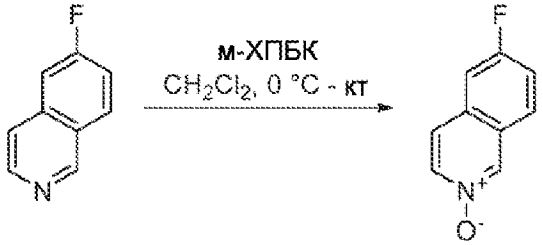
К раствору 0,26 г (0,64 ммоль, 1,0 экв.) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилтио)изохинолин-4-ил)этил)мочевины (**VIIg**) в 3 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 0,38 г (1,55 ммоль, 2,0 экв.) 70% *м*-хлорпербензойной кислоты. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь затем разбавляют 30 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 2×30 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (REVELERIS® Диоксид кремния колонка, элюируя 2% метанола в метиленхлориде) с получением 0,16 г (0,36 ммоль, 57%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевины. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 314**). ЖХМС: m/z найдено 436,1/438,1[M+H]$^+$; ВУ=4,84 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,85 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,99-8,03 (м, 1H), 7,84-7,91 (м, 2H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,30-6,34 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,68 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,45 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 315**). ЖХМС: m/z найдено 436,1/438,1[M+H]$^+$; ВУ=4,84 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,85 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,99-8,03 (м, 1H), 7,84-7,91 (м, 2H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,30-6,34 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,68 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,67 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

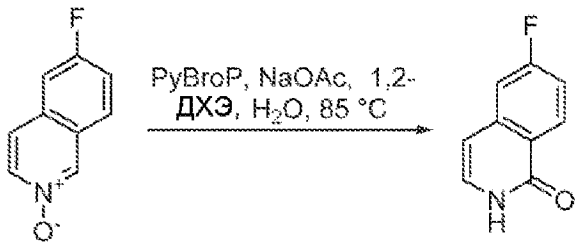
Синтез 6-Фторизохинолин*-1(2H)-*она (IIb)* - *Способ I:

6-Фторизохинолин 2-оксид



К перемешиваемому раствору 2,0 г (13,6 ммоль, 1,0 экв.) 6-фторизохинолина в 20 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 4,6 г (27,2 ммоль, 2,0 экв.) *м*-хлорпероксибензойной кислоты порциями в течение 15 мин. После завершения добавления, смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Смесь затем выливают в 50 мл ледяной воды и экстрагируют 5×60 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл 10% водного раствора NaOH, затем 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Полученный остаток растирают с 40 мл диэтилового эфира, фильтруют, и полученное твердое вещество сушат в вакууме с получением 1,8 г (11,0 ммоль, 81%) 6-фторизохинолин 2-оксида. ЖХМС: m/z найдено 164,15 [M+H]$^+$, ВУ=1,37 мин; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,97 (с, 1H), 8,19-8,16 (м, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H).

6-Фторизохинолин-1(2H)-он (IIb)

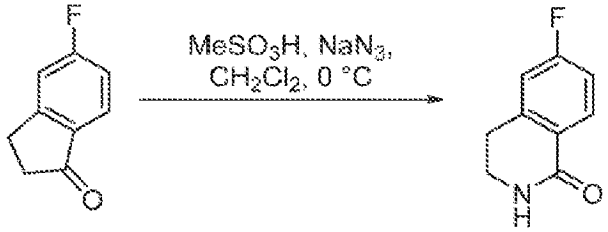


IIb

К перемешиваемой суспензии 1,7 г (10,4 ммоль, 1,0 экв.) 6-фторизохинолина 2-оксида в 17 мл 1,2-дихлорэтана при комнатной температуре добавляют 2,6 г (31,3 ммоль, 3,0 экв.) ацетата натрия, затем 9,7 г (20,9 ммоль, 2,0 экв.) гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония (PyBroP) и 2 мл воды. Смесь затем нагревают при 85°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 50 мл этилацетата и 50 мл воды. Слои разделяют и органическую фазу промывают 30 мл воды затем 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 30-60% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,8 г (4,9 ммоль, 47%) 6-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIb**). ЖХМС: m/z найдено 164,0 $[M+H]^+$, ВУ=1,38 мин; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,29 (шс, 1H), 8,25-8,20 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,54 (д, 1H).

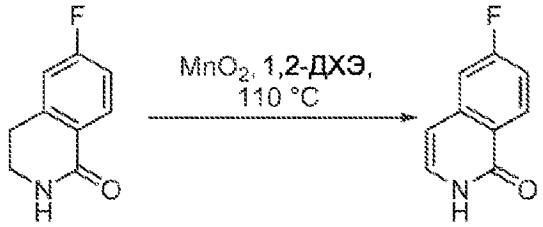
Синтез 6-Фторизохинолин*-1(2H)-*она (IIb) - Способ II:

6-Фтор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



К раствору 15,0 г (100 ммоль, 1,0 экв.) 5-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она в 150 мл метиленхлорида добавляют 120 мл метансульфоновой кислоты. Смесь охлаждают до 0°C и 13,0 г (200 ммоль, 2,0 экв.) азида натрия добавляют порциями в течение 20 мин. Полученную смесь затем перемешивают при 0°C в течение 2 ч. После завершения, реакционную смесь подщелачивают (pH>10) медленным добавлением 350 мл 20% водного раствора NaOH при 0°C в течение 30 мин и затем перемешивают при 0°C в течение еще 30 мин. Полученный раствор экстрагируют 2×500 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 500 мл воды, 500 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя 0-30% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 7,0 г (42,4 ммоль, 42%) 6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она. ЖХМС: m/z найдено 166,3 $[M+H]^+$, ВУ=1,74 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$):δ 8-06-8,10 (м, 1H), 7,00-7,05 (м, 1H), 6,90-6,93 (м, 1H), 6,47 (шс, 1H), 3,56-3,60 (м, 2H), 2,98-3,02 (м, 2H).

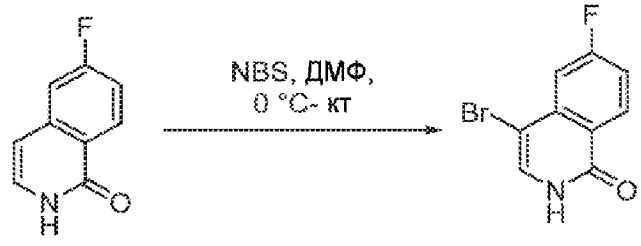
6-Фторизохинолин-1(2H)-он (IIb)



IIb

К раствору 7,0 г (42,4 ммоль, 1,0 экв.) 6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она в 150 мл 1,2-дихлорэтана при комнатной температуре добавляют 22,1 г (254 ммоль, 6,0 экв.) активированного диоксида магния. Смесь затем нагревают при 110°C в течение 24 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 50 мл 1,2-дихлорэтан и фильтрат дополнительно обрабатывают 14,8 г (170 ммоль, 4,0 экв.) активированного диоксида магния и нагревают при 110°C в течение еще 48 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и снова фильтруют через CELITE® и слой промывают 2×25 мл ДМСО. 1,2-дихлорэтан удаляют в вакууме и полученный раствор ДМСО разбавляют 650 мл ледяной воды. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением 3,0 г (18,4 ммоль 43%) 6-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIb**). ЖХМС: m/z найдено 163,9 $[M+H]^+$, ВУ=1,39 мин; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,29 (шс, 1H), 8,20-8,23 (м, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 6,54 (д, 1H).

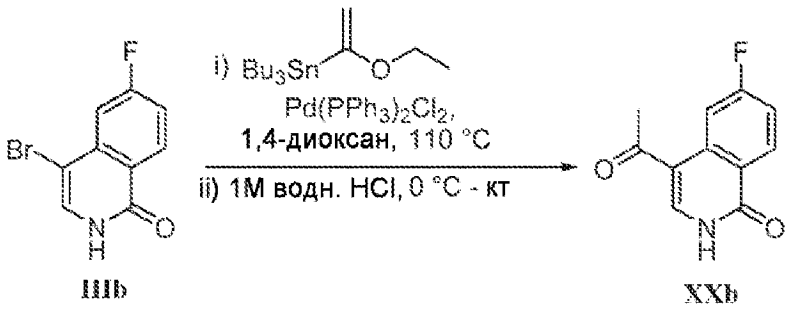
4-Бром-6-фторизохинолин-1(2H)-он (IIIb)



IIb IIIb

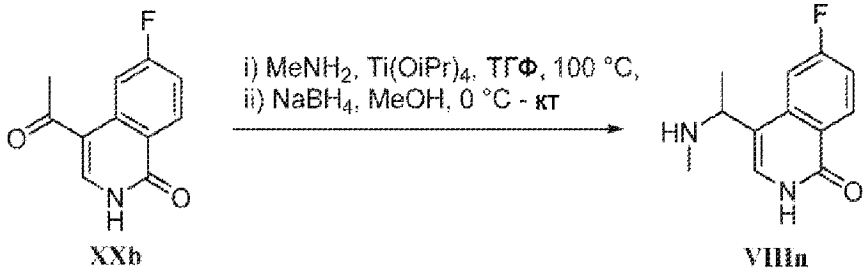
К раствору 0,8 г (4,9 ммоль, 1,0 экв.) 6-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIb**) в 8 мл ДМФ добавляют 0,88 г (5,1 ммоль, 1,05 экв.) N-бромсукцинимида, и смесь перемешивают в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют 80 мл воды и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 2×40 мл воды и сушат в вакууме. Собранные твердые вещества растирают с 10 мл метил *трет*-бутиловым эфиром, фильтруют и сушат в вакууме с получением 1,0 г (4,13 ммоль, 84%) 4-бром-6-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIIb**). ЖХМС: m/z найдено 242,1 $[M+H]^+$, ВУ=2,08 мин; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,65 (шс, 1H), 8,33-8,27 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H).

4-Ацетил-6-фторизохинолин-1(2H)-он (XXb)



К раствору 1,0 г (4,1 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-6-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIIb**) в 10 мл 1,4-диоксане добавляют 3,7 г (10,3 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)олова. Смесь дегазируют продуванием газообразным аргоном в течение 5 мин и добавляют 0,29 г (0,41 ммоль, 0,1 экв.) бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида. Смесь затем нагревают при 110°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь затем разбавляют 15 мл 1 М водного HCl, и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь подщелачивают 40 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и фильтруют через CELITE®. Фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата, и объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 50-70% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,4 г (1,95 ммоль, 47%) 4-ацетил-6-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXb**). ЖХМС: m/z найдено 206,2 $[M+H]^+$, ВУ=1,86 мин.

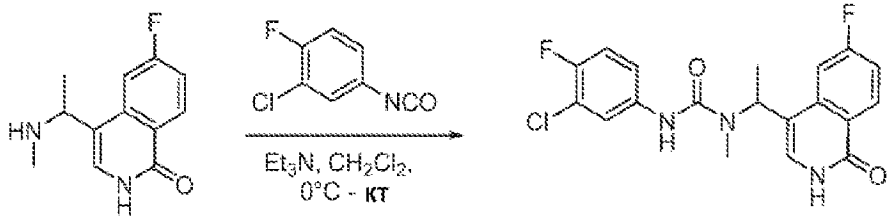
6-Фтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIn)



К раствору 0,4 г (1,95 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXb**) в 10 мл ТГФ при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют 4,88 мл (9,76 ммоль, 5,0 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ, затем 4 мл изопропоксида титана и смесь нагревают до 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Охлажденный раствор затем разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,15 г (3,90 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия порциями. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 20 мл воды, фильтруют через CELITE®, и фильтрат экстрагируют 6×20 мл 10% метанол в дихлорметане. Объединенные органические экстракты промывают 60 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C-18: 40 г колонка; элюируя линейным градиентом 5-15% 0,1% муравьиная кислота в воде с

ацетонитрилом) с получением 0,2 г (0,90 ммоль, 46%) 6-фтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIn**). ЖХМС: m/z найдено 221,23 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,36 (шс, 1H), 8,32-8,26 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,35 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 169 и 170)



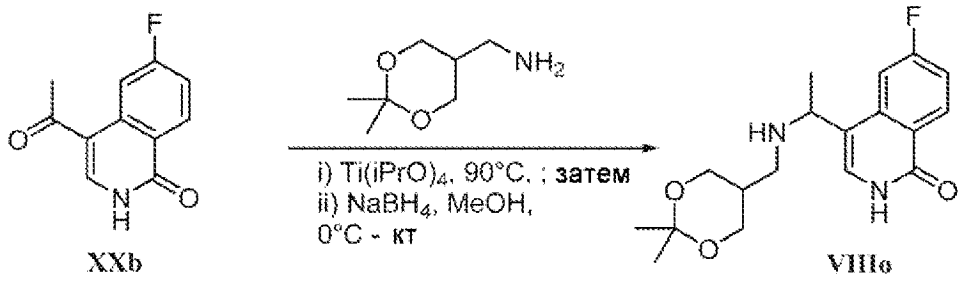
VIIIn 169, 170

К раствору 160 мг (0,72 ммоль, 1,0 экв.) 6-фтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIn**) в 20 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 0,3 мл (2,18 ммоль, 3,0 экв.) триэтиламина затем 0,12 г (0,72 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензол. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 3×30 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C-18: 40 г колонка элюируя линейным градиентом 10-22% [0,1% муравьиная кислота в воде]/ацетонитрил) с получением 235 мг (0,59 ммоль, 83%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины. ЖХМС: m/z найдено 392,29 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ, 85% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 169**) ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,09 мин (Способ А); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,45 (шс, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,28-8,32 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,20-7,23 (м, 1H), 5,76-5,80 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,47 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

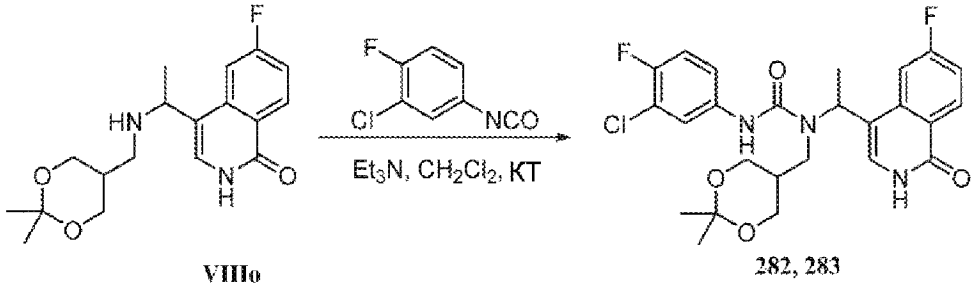
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 170**) ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,09 мин (Способ А); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,45 (шс, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,28-8,32 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,20-7,23 (м, 1H), 5,76-5,80 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,45 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

4-(1-(((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)этил)-6-фторизохинолин-1(2H)-он (VIIIo)



К раствору 0,8 г (3,9 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXb**) и 1,13 г (7,8 ммоль, 2,0 экв.) (2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанамина в 10 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке при комнатной температуре добавляют 11,0 г (39,0 ммоль, 10 экв.) изопропоксида титана. Реакционный сосуд герметично закрывают, и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C, разбавляют 20 мл метанола и затем 0,3 г (7,8 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия добавляют порциями в течение приблизительно 10 мин. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 20 мл насыщенного раствора соли и 100 мл 20% метанолом в метиленхлориде. Полученную гетерогенную смесь перемешивают в течение 30 мин, фильтруют через CELITE® и слой промывают 50 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические фильтраты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-5% метанола в метиленхлориде) с получением 1,2 г (3,59 ммоль, 92%) 4-(1-(((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)этил)-6-фторизохинолин-1(2H)-она (**VIIIo**). ЖХМС: m/z найдено 335,3 $[M+H]^+$, ВУ=1,59 мин; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,24 (шс, 1H), 8,25-8,31 (м, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 7,28-7,35 (м, 1H), 7,15-7,17 (м, 1H), 3,89-3,93 (м, 1H), 3,79-3,82 (м, 2H), 3,53-3,59 (м, 2H), 2,40-2,51 (м, 2H), 1,69-1,78 (м, 2H), 1,25-1,30 (м, 9H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 282 и 283)



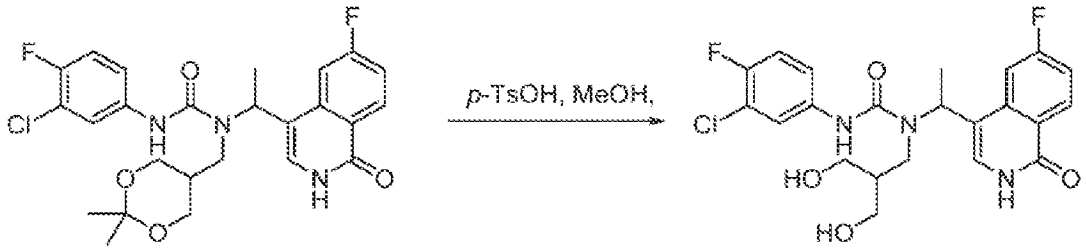
К раствору 1,2 г (3,59 ммоль, 1,0 экв.) 4-(1-(((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)этил)-6-фторизохинолин-1(2H)-она (**VIIIo**) в 30 мл метиленхлорида в атмосфере азота добавляют 1,8 г (17,9 ммоль, 5,0 экв.) триэтиламина, затем 0,62 г (3,59 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола, и смесь перемешивают при

комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 3×50 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 2×35 мл воды, 35 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (REVELERIS® Диоксид кремния колонка, элюируя линейным градиентом 0-5% метанолом в метиленхлориде) с получением 0,55 г (1,08 ммоль, 30%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 506,1/508,1 $[M+H]^+$. А 70 мг порцию рацемата затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка Lux cellulose-2 (250×30 мм) 5 μ, 50% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 282**): ЖХМС: m/z найдено 506,1/508,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,12 мин (способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,46 (шс, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,27-8,31 (м, 1H), 7,73-7,76 (м, 1H), 7,32-7,46 (м, 4H), 7,27 (с, 1H), 5,76-5,80 (м, 1H), 3,66-3,70 (м, 1H), 3,53-3,57 (м, 1H), 3,27-3,33 (м, 2H), 3,09-3,27 (м, 2H), 1,49 (д, 3H), 1,18-1,26 (м, 7H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,03 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250) мм, 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Поток=4,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 283**): ЖХМС: m/z найдено 506,1/508,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,12 мин (способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,46 (шс, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,27-8,31 (м, 1H), 7,73-7,76 (м, 1H), 7,32-7,46 (м, 4H), 7,27 (с, 1H), 5,76-5,80 (м, 1H), 3,66-3,70 (м, 1H), 3,53-3,57 (м, 1H), 3,27-3,33 (м, 2H), 3,09-3,27 (м, 2H), 1,49 (д, 3H), 1,18-1,26 (м, 7H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=10,96 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250) мм, 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Поток=4,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевина (Соединения 295 и 296)



282 & 283 295 & 296

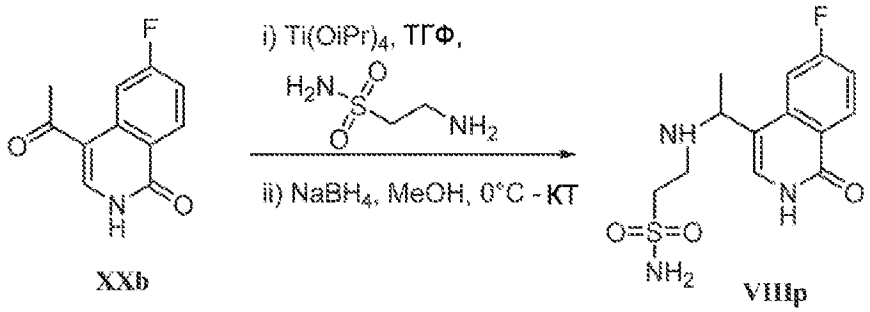
К раствору 0,48 г (0,95 ммоль, 1,0 экв.) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины (**Соединения 282 и 283**) в 25 мл метанола добавляют 21 мг (0,11 ммоль, 0,1 экв.) моногидрата *пара*-толуолсульфоновой кислоты и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляют 20 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и 35 мл воды. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин и выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией, промывают 20 мл пентаном и сушат в вакууме с получением 380 мг (0,81 ммоль, 85%) рацемической 3-(3-

хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 466,5/468,5 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 295**): ЖХМС: m/z найдено 466,5/468,5 $[M+H]^+$, ВУ=4,02 мин (способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,46 (шс, 1H), 9,26 (шс, 1H), 8,27-8,31 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,31-7,39 (м, 4H), 7,23 (д, 1H), 5,81-5,84 (м, 1H), 5,43 (т, 1H), 4,61 (т, 1H), 2,97-3,23 (м, 6H), 1,46 (д, 3H), 1,01-1,06 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,94 мин, Колонка: Chiralpak IC (4,6×250) мм, 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 296**): ЖХМС: m/z найдено 466,5/468,5 $[M+H]^+$, ВУ=4,02 мин (способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,46 (шс, 1H), 9,26 (шс, 1H), 8,27-8,31 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,31-7,39 (м, 4H), 7,23 (д, 1H), 5,81-5,84 (м, 1H), 5,43 (т, 1H), 4,61 (т, 1H), 2,97-3,23 (м, 6H), 1,46 (д, 3H), 1,01-1,06 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=12,82 мин, Колонка: Chiralpak IC (4,6×250) мм, 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

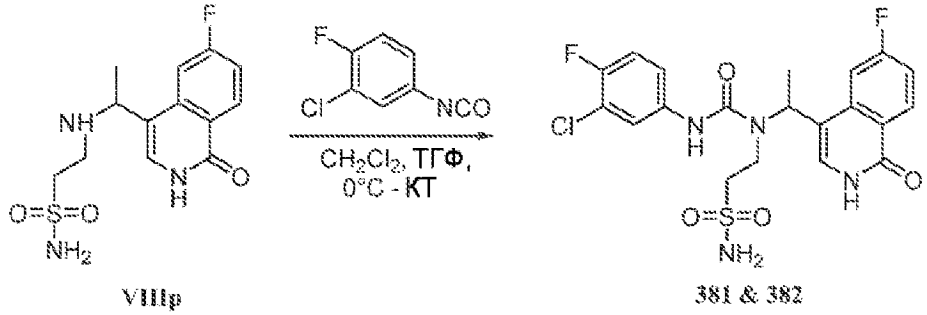
2-((1-(6-Фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамид (VIIIp)



XXb **VIIIp**

К раствору 0,5 г (2,43 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXb**) в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,45 г (3,66 ммоль, 1,5 экв.) 2-аминоэтан-1-сульфонамида, затем 5 мл изопропоксида титана и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь затем охлаждают до 0°C, разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,37 г (9,72 ммоль, 4,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 минут. После перемешивания при 0°C в течение 4 ч, смесь разбавляют 50 мл насыщенного раствора соли и 100 мл этилацетата. Полученную гетерогенную смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 25 мл этилацетата. Слои разделяют и водную фазу экстрагируют 2×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,4 г 2-((1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамида (**VIIIp**) который переносят на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z найдено 314,0 $[M+H]^+$.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид (Соединения 381 и 382)



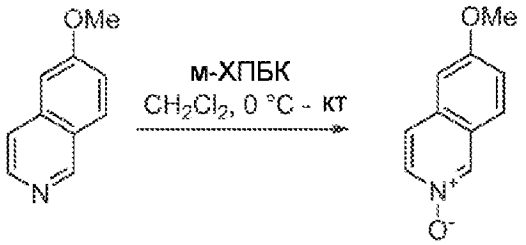
К суспензии 0,4 г неочищенного 2-((1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамида (**VIIIp**) в 10 мл 1:1 (*об./об.*) метиленхлорида:ТГФ при 0°С добавляют 0,1 мл (0,6 ммоль) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Смесь затем разбавляют 100 мл воды и полученный осадок собирают фильтрацией. Неочищенный продукт растирают с 10 мл метил *трет*-бутиловым эфиром и сушат в вакууме с получением 0,36 г (0,74 ммоль, 30% за две стадии) рацемического 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида. ЖХМС: m/z найдено 485,0/487,0 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид - Энантиомер I (**Соединение 381**): ЖХМС: m/z найдено 485,2/487,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,10 мин (способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 8,30-8,34 (м, 1H), 8,02 (м, 4H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,33-7,38 (м, 3H), 7,29 (с, 1H), 5,68-5,72 (м, 1H), 3,39-3,47 (м, 2H), 2,95-3,02 (м, 1H), 2,53-2,67 (м, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,85 мин, Колонка: Chiralpak IC (4,6×250) мм, 5 μ, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер II (**Соединение 382**): ЖХМС: m/z найдено 485,2/487,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,10 мин (способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 8,30-8,34 (м, 1H), 8,02 (м, 4H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,33-7,38 (м, 3H), 7,29 (с, 1H), 5,68-5,72 (м, 1H), 3,39-3,47 (м, 2H), 2,95-3,02 (м, 1H), 2,53-2,67 (м, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,95 мин, Колонка: Chiralpak IC (4,6×250) мм, 5 μ, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

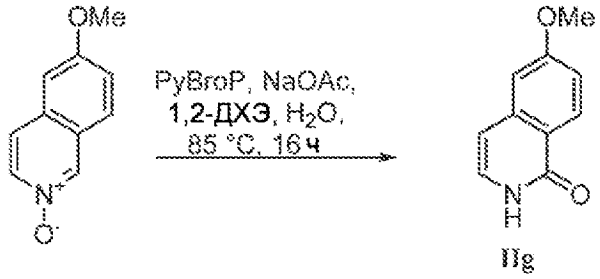
Синтез 6-метоксиизохинолин*-1(2H)-*она (IIg)

6-Метоксиизохинолин 2-оксид



К раствору 2,0 г (12,6 ммоль, 1,0 экв.) 6-метоксиизохинолина в 20 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 4,3 г (25,1 ммоль, 2,0 экв.) *м*-хлорпербензойной кислоты порциями в течение приблизительно 15 мин. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Смесь выливают в 20 мл ледяной воды и экстрагируют 4×50 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 80 мл 10% водного раствора гидроксида натрия, 80 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 30 мл метил *трет*-бутиловым эфиром и сушат в высоком вакууме с получением 2,0 г (11,4 ммоль, 90%) 6-метоксиизохинолина 2-оксида. ЖХМС: m/z найдено 176,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,53 мин; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (с, 1Н), 8,12-8,09 (м, 1Н), 7,84-7,80 (м, 2Н), 7,40 (д, 1Н), 7,34-7,29 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н).

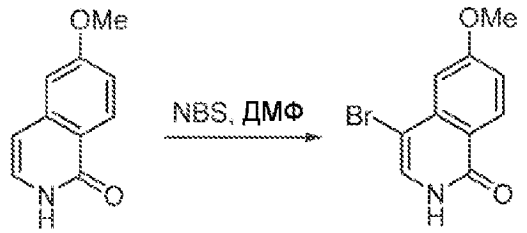
6-Метоксиизохинолин-1(2Н)-он (IIg)



IIg

К суспензии 1,9 г (10,9 ммоль, 1,0 экв.) 6-метоксиизохинолина 2-оксида в 30 мл 1,2-дихлорэтана добавляют 2,6 г (32,6 ммоль, 3,0 экв.) ацетата натрия, затем 10,1 г (21,71 ммоль, 2,0 экв.) гексафторфосфата бромтрипирролидинофосфония и 5 мл воды, и смесь нагревают при 85°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток ресуспендируют в 20 мл воды и экстрагируют 3×50 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 80 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя 70% этилацетатом/петролейным эфиром в метиленхлориде) с получением1,5 г (8,57 ммоль, 78%) 6-метоксиизохинолин-1(2Н)-она (**IIg**). ЖХМС: m/z найдено 176,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,74 мин; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,04 (шс, 1Н), 8,07 (д, 1Н), 7,02-7,15 (м, 3Н), 6,47 (д, 1Н), 3,83 (с, 3Н).

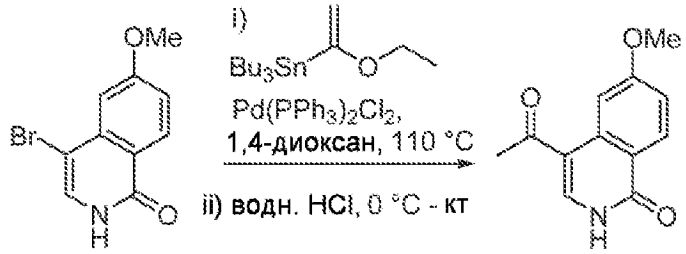
4-Бром-6-метоксиизохинолин-1(2Н)-он (IIIg)



IIg IIIg

К раствору 1,0 г (5,7 ммоль, 1,0 экв.) 6-метоксиизохинолин-1(2H)-она (**IIg**) в 5 мл ДМФ добавляют 0,82 г (4,6 ммоль, 0,8 экв.) N-бромсукцинимида и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь разбавляют 20 мл воды и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в высоком вакууме. Твердое вещество затем очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 30-50% этил ацетат в петролейном эфире) с получением 0,9 г (3,5 ммоль, 62%) 4-бром-6-метоксиизохинолин-1(2H)-она (**IIIg**). ЖХМС: m/z найдено 253,9/255,9 $[M+H]^+$, ВУ=1,61 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,42 (шс, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,53 (шд, 1H), 7,16-7,19 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 3,92 (с, 3H).

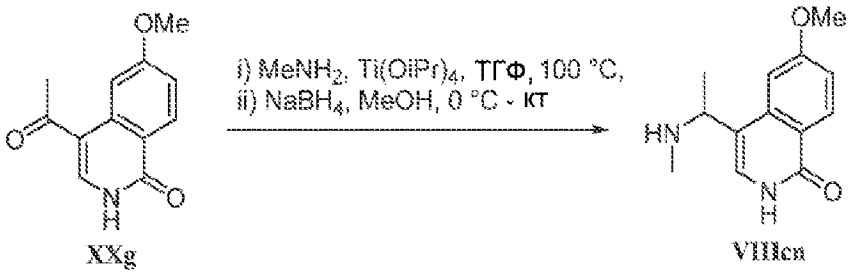
4-Ацетил-6-метоксиизохинолин-1(2H)-он (XXg)



IIIg XXg

К раствору 0,80 г (3,16 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-6-метоксиизохинолин-1(2H)-она (**IIIg**) в 20 мл 1,4-диоксане добавляют 2,81 г (7,0 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)олова. Смесь дегазируют продуванием газообразным аргоном в течение 5 мин и добавляют 0,22 г (0,31 ммоль, 0,1 экв.) дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II). Смесь затем нагревают при 110°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь затем разбавляют 5 мл 1 М водного HCl, и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь подщелачивают 40 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и фильтруют через CELITE®. Фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата, и объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя 40% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,55 г 4-ацетил-6-метоксиизохинолин-1(2H)-она (**XXg**). ЖХМС: m/z найдено 218,2 $[M+H]^+$, ВУ=1,73 мин.

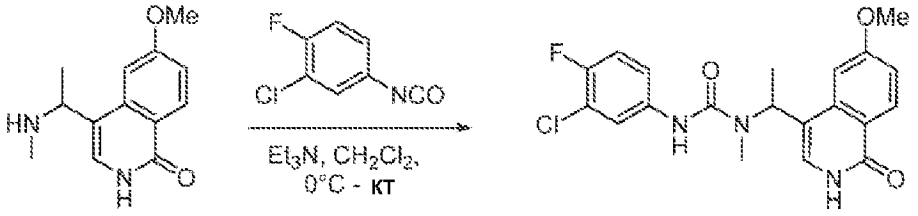
6-Метокси-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIcn)



XXg VIIIcn

К раствору 0,55 г 4-ацетил-6-метоксиизохинолин-1(2H)-она (**XXg**) в 20 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 6,3 мл (12,6 ммоль, 5 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ, затем 5,5 мл изопропоксида титана и смесь нагревают до 100°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Охлажденный раствор затем разбавляют 10 мл метанола и добавляют 0,19 г (5,3 ммоль, 2 экв.) боргидрида натрия порциями. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 2×60 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (C18, элюируя линейным градиентом 10-20% [0,1% муравьиная кислота в воде]/ацетонитрил) с получением 0,25 г (1,07 ммоль) 6-метокси-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcn**). ЖХМС: m/z найдено 233,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,05 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (шс, 1H), 8,14-8,17 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,08-7,16 (м, 2H), 4,07-4,10 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,36 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 179 и 180)



VIIIcn 179 & 180

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6-метокси-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcn**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5 μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

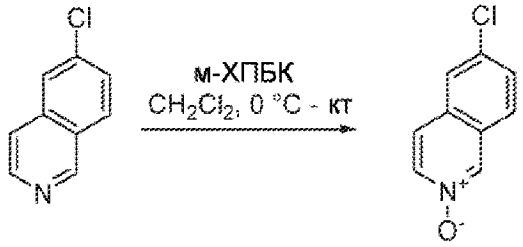
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 179**) ЖХМС: m/z найдено 404,3/406,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,36 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,22 (шс, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,05-7,08 (м, 1H), 5,81-5,84 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,93 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3

мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 180**) ЖХМС: m/z найдено 404,3/406,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,37 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,22 (шс, 1Н), 8,46 (шс, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,82-7,85 (м, 1Н), 7,48-7,52 (м, 1Н), 7,31 (т, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 7,05-7,08 (м, 1Н), 5,81-5,84 (м, 1Н), 3,73 (с, 3Н), 2,58 (с, 3Н), 1,43 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,66 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

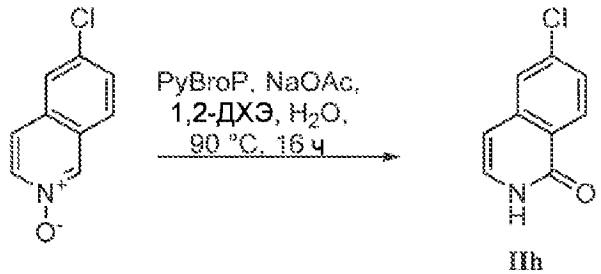
Синтез 6-хлоризохинолин*-1(2Н)-*она (IIh)

6-Хлоризохинолин 2-оксид



К раствору 3,0 г (18,4 ммоль, 1,0 экв.) 6-хлоризохинолина в 30 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 6,3 г (36,8 ммоль, 2,0 экв.) *м*-хлорпербензойной кислоты порциями в течение приблизительно 15 мин. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 ч. Смесь выливают в 50 мл ледяной воды и экстрагируют 5×60 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл 10% водного раствора гидроксида натрия, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 30 мл 30 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 3,4 г 6-хлоризохинолина 2-оксида. ЖХМС: m/z найдено 180,1/182,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,53 мин; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,99 (с, 1Н), 8,19-8,22 (м, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,90-7,93 (м, 2Н), 7,67-7,71 (м, 1Н).

6-Хлоризохинолин-1(2Н)-он (IIh)

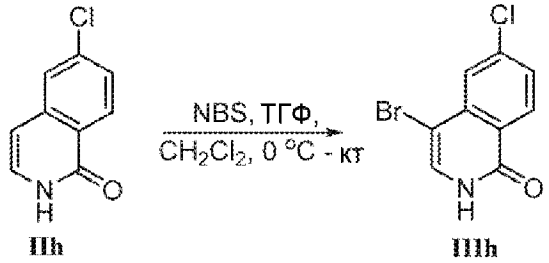


IIh

К суспензии 3,4 г 6-хлоризохинолина 2-оксида в 35 мл 1,2-дихлорэтане добавляют 4,6 г (57,0 ммоль) ацетата натрия, затем 17,7 г (38,01 ммоль) гексафторфосфата бромтрипирролидинофосфония и 5 мл воды, и смесь нагревают при 90°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток ресуспендируют в 20 мл воды и экстрагируют 3×50 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 2×20 мл диэтилового

эфира с получением1,2 г (6,7 ммоль, 35% из 6-хлоризохинолин) 6-хлоризохинолин-1(2H)-она (**IIh**). ЖХМС: m/z найдено 180,1/182,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,974 мин; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,34 (шс, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 6,53 (д, 1H).

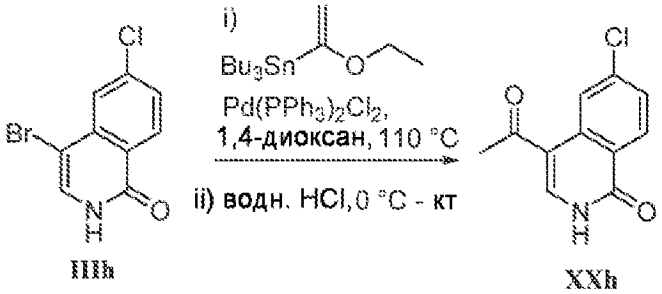
4-Бром-6-хлоризохинолин-1(2H)-он (IIIh)



IIh **IIIh**

К раствору 0,6 г (3,4 ммоль, 1,0 экв.) 6-хлоризохинолин-1(2H)-она (**IIh**) в 15 мл 3:2 *об./об.* ТГФ:метиленхлорида при 0°C добавляют 0,6 г (3,4 ммоль, 1,0 экв.) N-бромсукцинимида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 24 ч. Смесь разбавляют 20 мл воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество растирают с 5 мл охлажденным метиленхлоридом и сушат в высоком вакууме с получением 0,6 г (2,3 ммоль, 69%) 4-бром-6-хлоризохинолин-1(2H)-она (**IIIh**). ЖХМС: m/z найдено 258,0/260,1/262,0 $[M+H]^+$, ВУ=1,94 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,76 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,61-7,65 (м, 2H).

4-Ацетил-6-хлоризохинолин-1(2H)-он (XXh)

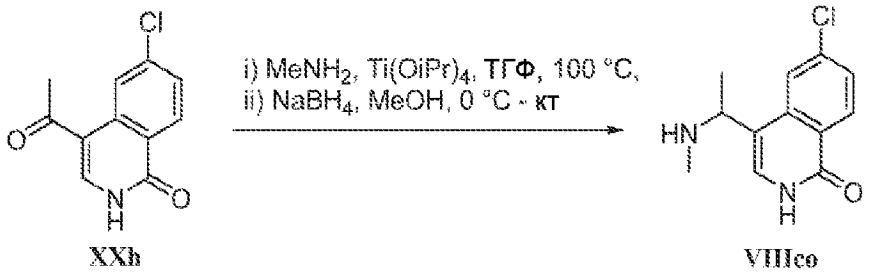


IIIh **XXh**

К раствору 0,80 г (3,1 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-6-хлоризохинолин-1(2H)-она (**IIIh**) в 5 мл 1,4-диоксане добавляют 2,81 г (7,0 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)олова. Смесь дегазируют продуванием газообразным аргоном в течение 5 мин и добавляют 0,22 г (0,31 ммоль, 0,1 экв.) дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II). Смесь затем нагревают при 110°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь затем разбавляют 5 мл 1 M водного HCl и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь подщелачивают 40 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и фильтруют через CELITE®. Фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата, и объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией

(SiO_2, элюируя 60% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,58 г 4-ацетил-6-хлоризохинолин-1(2H)-она (**XXh**). ЖХМС: m/z найдено 222,1/224,12 $[M+H]^+$, ВУ=1,73 мин.

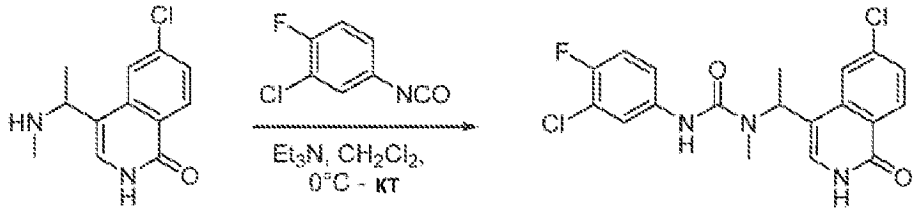
6-Хлор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIco)



XXh VIIIco

К раствору 0,5 г (2,26 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6-хлоризохинолин-1(2H)-она (**XXh**) в 5 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют 5,6 мл (11,2 ммоль, 5 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ, затем 5 мл изопропоксида титана и смесь нагревают до 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Охлажденный раствор затем разбавляют 10 мл метанола и 0,17 г (4,5 ммоль, 2 экв.) боргидрида натрия добавляют порциями. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 2×60 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл диэтилового эфира с получением 0,3 г (1,26 ммоль, 56%) 6-хлор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIco**). ЖХМС: m/z найдено 237,1/239,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,11 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,31 (шс, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,84-3,90 (м, 1H), 2,20 (шс, 4H), 1,30 (д, 3H).

1-(1-(6-Хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 171 и 172)



VIIIco 171 & 172

Рацемическую 1-(1-(6-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6-хлор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIco**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм) 5 μ, 75% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

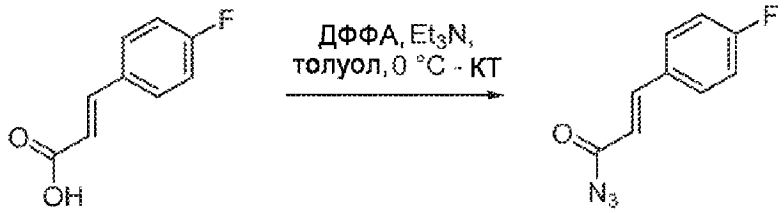
1-(1-(6-Хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 171**) ЖХМС: m/z найдено 408,2/410,2/412,2

$[M+H]^+$, ВУ=7,19 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,53 (шс, 1H), 8,49 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,80-7,83 (м, 2H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,78-5,83 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,43 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 80,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6-Хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 172**) ЖХМС: m/z найдено 408,2/410,2/412,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,19 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,53 (шс, 1H), 8,49 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,80-7,83 (м, 2H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,78-5,83 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,16 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 80,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

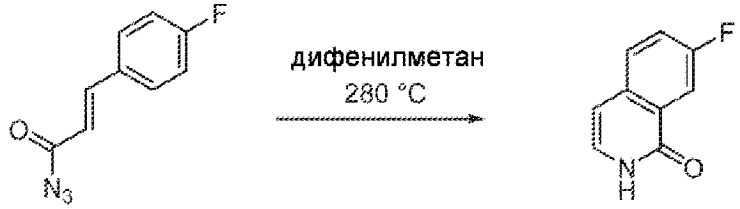
Синтез 7-фторизохинолин*-1(2H)-*она (IIc)

(E)-3-(4-Фторфенил)акрилоилазид



К раствору 20,0 г (120,5 ммоль, 1,0 экв.) (E)-3-(4-фторфенил)акриловой кислоты в 100 мл толуола при 0°C в атмосфере аргона добавляют 25 мл (180 ммоль, 1,5 экв.) триэтиламина, затем 29,8 г (108,4 ммоль, 0,9 экв.) дифенилфосфорилазида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают ДХСД (REVELERIS® Диоксид кремния колонка, элюируя линейным градиентом 10-20% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 13,0 г (62,2 ммоль, 51%) (E)-3-(4-фторфенил)акрилоилазида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,71 (д, 1H), 7,51-7,55 (м, 2H), 7,07-7,12 (м, 2H), 6,34 (д, 1H).

7-Фторизохинолин-1(2H)-он (IIc)

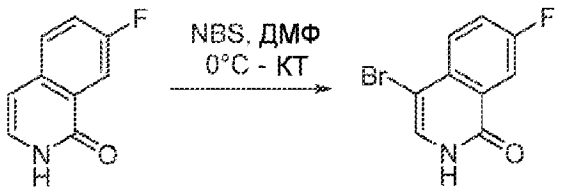


IIc

Раствор 13,0 г (73,4 ммоль, 1,0 экв.) (E)-3-(4-фторфенил)акрилоилазида в 50 мл дифенилметана нагревают до 100°C в течение 30 мин. Температуру затем повышают до 280°C и смесь перемешивают в течение еще 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и полученную гетерогенную смесь разбавляют 200 мл *н*-гептана и перемешивают в течение 30 мин. Твердые вещества собирают фильтрацией и сушат в вакууме. Вышеуказанную реакцию проводят дважды и твердое вещество, полученное из

обеих партий, объединяют, растирают с 100 мл *н*-гептана, фильтруют и сушат в вакууме с получением 13,0 г (79,8 ммоль, 54%) 7-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIc**). ЖХМС: m/z найдено 164,12 $[M+H]^+$, ВУ=1,74 мин; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,27 (шс, 1H), 7,74-7,85 (м, 2H), 7,56-7,63 (м, 1H), 7,14-7,21 (м, 1H), 6,59 (д, 1H).

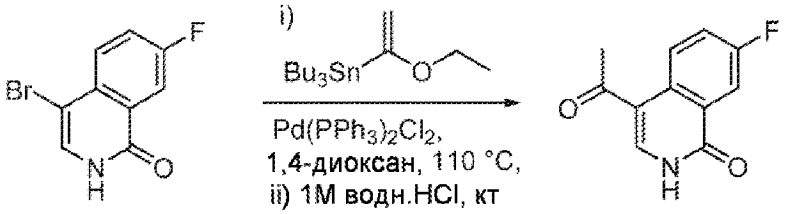
4-Бром-7-фторизохинолин-1(2H)-он (IIIc)



IIc IIIc

К раствору 2,0 г (12,2 ммоль, 1,0 экв.) 7-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIc**) в 20 мл ДМФ при 0°C добавляют 2,4 г (13,5 ммоль, 1,1 экв.) N-бромсукцинимида порциями в течение приблизительно 15 мин. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 50 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и концентрируют в вакууме. Полученный остаток разбавляют 80 мл воды и полученное твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 50 мл петролейного эфира и сушат в высоком вакууме с получением 1,5 г (6,2 ммоль, 51%) 4-бром-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIIc**). ЖХМС: m/z найдено 241,9/243,9 $[M+H]^+$, ВУ=2,04 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,5 (шс, 1H), 8,07-8,10 (м, 1H), 7,89-7,93 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,37 (с, 1H).

4-Ацетил-7-фторизохинолин-1(2H)-он (XXc)

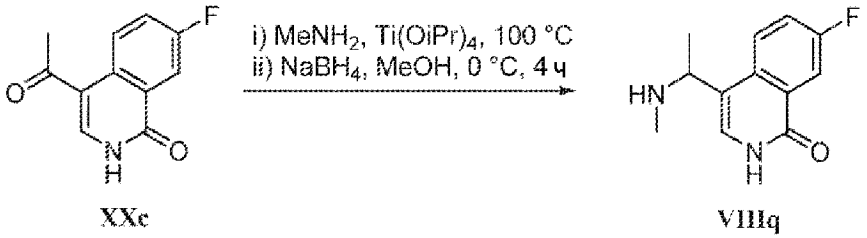


IIIc XXc

К раствору 1,5 г (6,2 ммоль, 1,0 экв.) 7-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIIc**) в 15 мл 1,4-диоксане добавляют 6,73 г (18,7 ммоль, 3,0 экв.) трибутил(1-этоксивинил)станнана. Смесь продувают газообразным азотом в течение 5 мин и 0,22 г (0,31 ммоль, 0,05 экв.) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ добавляют и затем нагревают до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 30 мл 1 М водного HCl и перемешивание продолжают в течение еще 30 мин. Реакционную смесь затем подщелачивают 50 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл воды, 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (REVELERIS® диоксид кремния колонка, элюируя линейным градиентом 30-50% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 1,0 г (4,87 ммоль, 78%) 4-ацетил-7-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXc**). ЖХМС: m/z найдено

206,1 $[M+H]^+$,^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,5 (шс, 1H), 9,09-9,13(м, 1H), 8,02-8,09 (м, 2H), 7,45-7,55 (м, 1H), 2,60 (с, 3H).

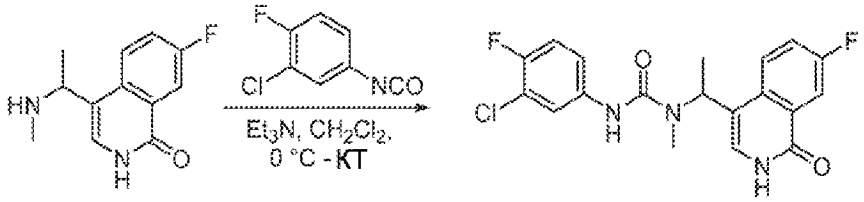
7-Фтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIq)



XXc VIIIq

К раствору 1,0 г (4,9 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-7-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXc**) в 10 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляют 10 мл (20,0 ммоль, 4,1 экв.) 2 М раствор метиламина в ТГФ затем 10 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. После разбавления 3 мл метанола, 0,74 г (19,48 ммоль, 4,0 экв.) боргидрида натрия добавляют порциями в течение приблизительно 10 мин и перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 4×80 мл 5% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 800 мг 7-фтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIq**). ЖХМС: m/z найдено 221,0 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения257, 263 и 264)



VIIIq 257, 263 & 264

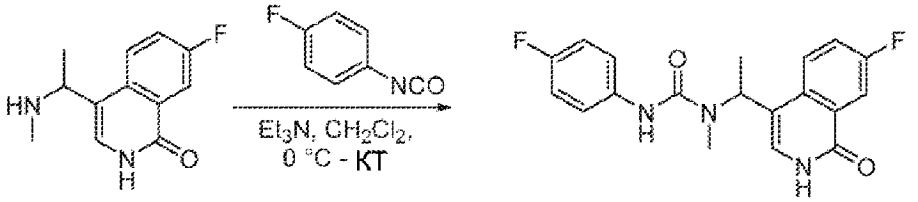
К раствору 0,6 г 7-фтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIq**) в 10 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 1,1 мл (8,16 ммоль) триэтиламина, затем 0,37 г (2,18 ммоль) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 3×150 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (REVELERIS® диоксид кремния колонка, элюируя линейным градиентом 15-20% [30% метанолом в метиленхлориде]/метиленхлорид) с получением 150 мг (0,51 ммоль) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины (**Соединение 257**). ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,77 мин (способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,54 (шс, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,85-7,91 (м, 2H), 7,76-7,80 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 5,82-5,87 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,43 (д, 3H).

Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 90% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 263**): ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,77 мин (способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,54 (шс, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,85-7,91 (м, 2H), 7,76-7,80 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 5,82-5,87 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,86 мин, Колонка: Chiralpak IC (4,6×250) мм, 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

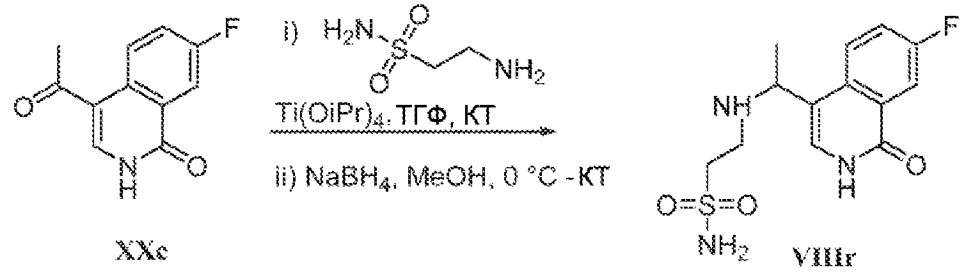
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 264**): ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,77 мин (способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,54 (шс, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,85-7,91 (м, 2H), 7,76-7,80 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 5,82-5,87 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,57 мин, Колонка: Chiralpak IC (4,6×250) мм, 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(4-Фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединение 258)



Рацемическую 3-(4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину (**Соединение 258**) синтезируют по методике, описанной выше, из 7-фтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIq**) и 4-фторфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 358,2/360,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,54 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,99 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,55 (ддд, 1H), 7,37-7,47 (м, 2H), 7,23 (д, 1H), 6,97-7,10 (м, 2H), 5,93-6,03 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,54 (д, 3H).

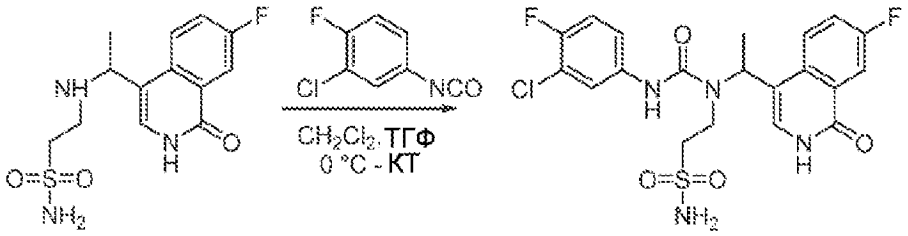
2-((1-(7-Фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамид (VIIIr)



К раствору 0,5 г (2,4 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-7-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXc**) в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,45 г (3,65 ммоль, 1,5 экв.) 2-аминоэтан-1-сульфонамида затем 5 мл изопропоксида титана и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь охлаждают до 0°C, разбавляют 1 мл метанола и

добавляют 0,37 г (9,72 ммоль, 4,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин. После перемешивания при 0°C в течение 4 ч, смесь разбавляют 100 мл насыщенного раствора соли и 200 мл этилацетата. Полученную гетерогенную смесь фильтруют через CELITE®, и слой промывают 40 мл этилацетата. Слои разделяют, и водную фазу экстрагируют 2×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 350 мг 2-((1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамида (**VIIIr**). ЖХМС: m/z найдено 314,2 $[M+H]^+$.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид (Соединения 383 и 384)



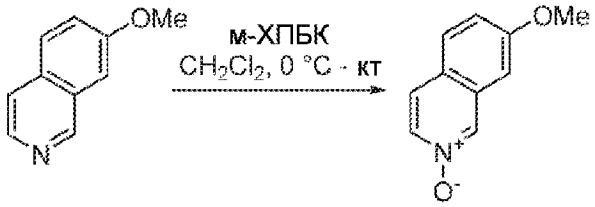
Рацемический 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид синтезируют по методике, описанной выше, из 2-((1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамида (**VIIIr**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, R, R (Whelk-01) (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер I (**Соединение 383**): ЖХМС: m/z найдено 485,2/487,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,13 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,58 (шс, 1H), 8,71 (шс, 1H), 7,90-7,93 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,66-7,75 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,84 (шс, 2H), 5,73-5,78 (м, 1H), 3,40-3,47 (м, 2H), 2,98-3,05 (м, 1H), 2,54-2,62 (м, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,13 мин, Колонка: R, R (Whelk-01) (4,6×250) мм, 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер II (**Соединение 384**): ЖХМС: m/z найдено 485,2/487,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,13 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,58 (шс, 1H), 8,71 (шс, 1H), 7,90-7,93 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,66-7,75 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,84 (шс, 2H), 5,73-5,78 (м, 1H), 3,40-3,47 (м, 2H), 2,98-3,05 (м, 1H), 2,54-2,62 (м, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,25 мин, Колонка: R, R (Whelk-01) (4,6×250) мм, 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

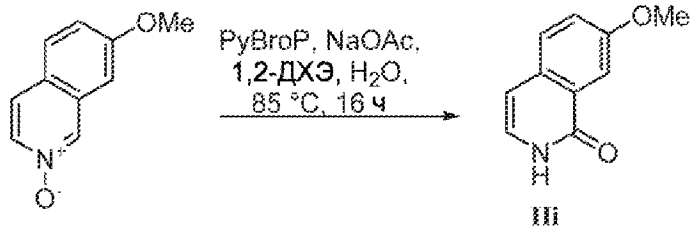
Синтез 7-метоксиизохинолин*-1(2H)-*она (IIi)

7-Метоксиизохинолин 2-оксид



К раствору 5,0 г (31,4 ммоль, 1,0 экв.) 7-метоксиизохинолина в 50 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 10,8 г (62,9 ммоль, 2,0 экв.) *м*-хлорпербензойной кислоты порциями в течение приблизительно 15 мин. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Смесь выливают в 50 мл ледяной воды и экстрагируют 4×50 мл метиленхлоридом. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл 10% водного раствора гидроксида натрия, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 40 мл диэтилового эфира и сушат в высоком вакууме с получением 4,4 г (25,1 ммоль, 82%) 7-метоксиизохинолина 2-оксида. ЖХМС: m/z найдено 176,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,59 мин; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,68 (д, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,22 (д, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 3,94 (с, 3Н).

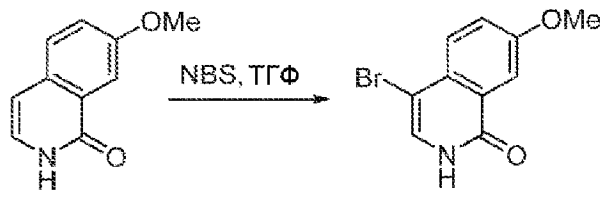
7-Метоксиизохинолин-1(2Н)-он (IIi)



IIi

К суспензии 4,4 г (25,1 ммоль, 1,0 экв.) 7-метоксиизохинолина 2-оксида в 40 мл 1,2-дихлорэтана добавляют 6,1 г (75,4 ммоль, 2,0 экв.) ацетата натрия затем 23,4 г (50,3 ммоль, 2,0 экв.) гексафторфосфата бромтрипирролидинофосфония и 5 мл воды и смесь нагревают при 85°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток ресуспендируют в 50 мл воды и экстрагируют 3×50 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 80 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 50 мл метил *трет*-бутиловым эфиром с получением2,0 г (11,4 ммоль, 78%) 7-метоксиизохинолин-1(2Н)-она (**IIi**). ЖХМС: m/z найдено 176,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,78 мин; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (шс, 1Н), 7,59-7,62 (м, 2Н), 7,30-7,33 (м, 1Н), 7,04 (т, 1Н), 6,51 (д, 1Н), 3,85 (с, 3Н).

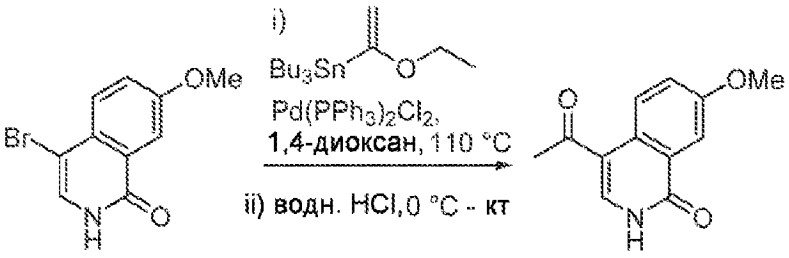
4-Бром-7-метоксиизохинолин-1(2Н)-он (IIIi)



IIi IIIi

К раствору 1,9 г (10,9 ммоль, 1,0 экв.) 7-метоксиизохинолин-1(2H)-она (**IIi**) в 40 мл ТГФ при 0°C добавляют 1,7 г (9,8 ммоль, 0,9 экв.) N-бромсукцинимида и смесь перемешивают при 0°C в течение 24 ч. Смесь разбавляют 60 мл воды, и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в высоком вакууме. Твердое вещество затем растирают с 20 мл этанол с получением 1,8 г (7,1 ммоль, 62%) 4-бром-7-метоксиизохинолин-1(2H)-она (**IIIi**). ЖХМС: m/z найдено 253,9/255,9 $[M+H]^+$, ВУ=1,65 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (шс, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,45-7,48 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,90 (с, 3H).

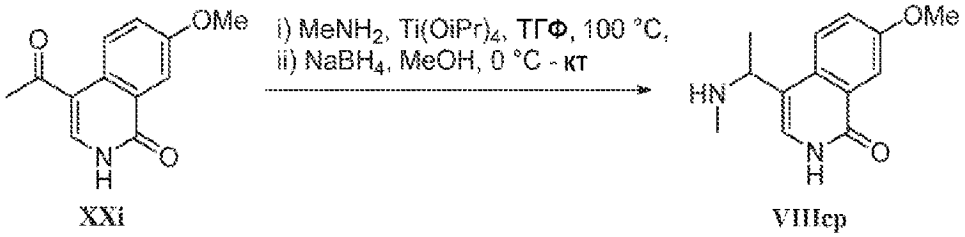
4-Ацетил-7-метоксиизохинолин-1(2H)-он (XXi)



IIIi XXi

К раствору 1,3 г (5,13 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-7-метоксиизохинолин-1(2H)-она (**IIIi**) в 15 мл 1,4-диоксане добавляют 4,6 г (12,8 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)олова. Смесь дегазируют продуванием газообразным аргоном в течение 5 мин и добавляют 0,36 г (0,51 ммоль, 0,1 экв.) дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II). Смесь затем нагревают при 110°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь затем разбавляют 15 мл 1 М водного HCl, и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь подщелачивают 40 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и фильтруют через CELITE®. Фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с n-пентан с получением 0,8 г (3,68 ммоль, 72%) 4-ацетил-7-метоксиизохинолин-1(2H)-она (**XXi**). ЖХМС: m/z найдено 218,2 $[M+H]^+$, ВУ=1,84 мин.

7-Метокси-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIcp)

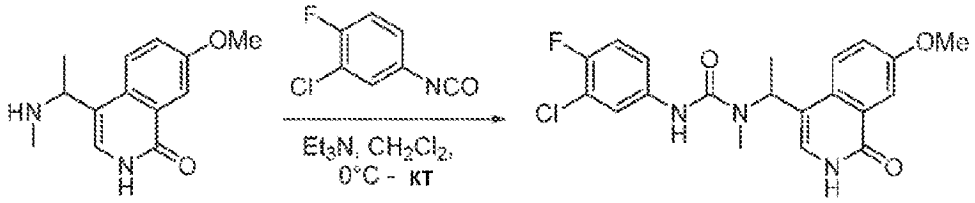


XXi VIIIcp

К раствору 0,28 г (1,3 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-7-метоксиизохинолин-1(2H)-она (**XXi**) в 10 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 3,2 мл (6,4 ммоль, 5,0 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ, затем 3 мл изопропоксида титана и смесь нагревают до 100°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и

дополнительно охлаждают до 0°C. Охлажденный раствор затем разбавляют 10 мл метанола и добавляют 0,09 г (2,6 ммоль, 2 экв.) боргидрида натрия порциями. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 2×60 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (C18, элюируя линейным градиентом 5-15% [0,1% муравьиная кислота в воде]/ацетонитрил) с получением 0,15 г (0,64 ммоль, 93%) 7-метокси-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcp**). ЖХМС: m/z найдено 233,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,43 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (шс, 1H), 8,24 (шс, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,86-4,12 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,35 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 173, 177 и 178)



VIIIcp 173, 177, 178

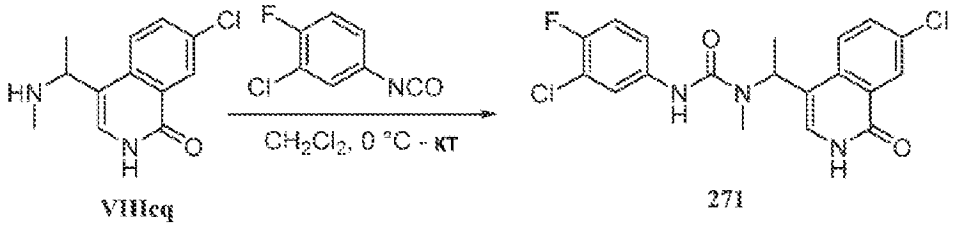
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину (**Соединение 173**) синтезируют по методике, описанной выше, из 7-метокси-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcp**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5 μ, 75% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 177**) ЖХМС: m/z найдено 404,2/406,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,19 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 8,46 (шс, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,82 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,18 мин, Колонка: Chiralpak IC (4,6×250 мм) 5 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 178**) ЖХМС: m/z найдено 404,2/406,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,19 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 8,46 (шс, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,82 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=9,36 мин, Колонка: Chiralpak IC (4,6×250 мм) 5 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7-Хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-

фторфенил)-1-метилмочевина (Соединение 271)

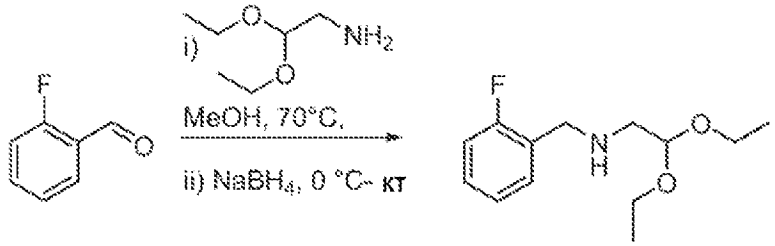


VIIIcq 271

Рацемическую 1-(1-(7-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевину (**Соединение 271**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 7-хлор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcq**, полученного из 7-хлоризохинолина) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 408,1/410,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,53 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,79-7,90 (м, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,19 (м, 1H), 5,83 (кв, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,42 (д, 3H).

Синтез 8-фторизохинолин*-1(2H)-*она (IIk)

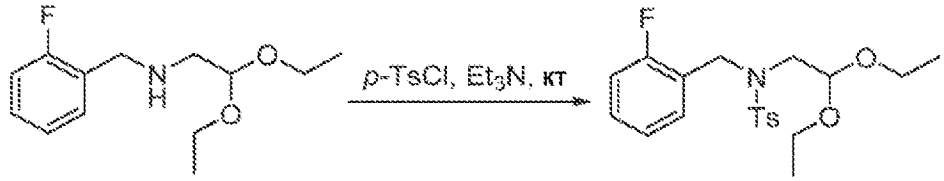
2,2-диэтокси-N-(2-фторбензил)этан-1-амин



К раствору 25,0 г (201,6 ммоль, 1,0 экв.) 2-фторбензальдегида в 250 мл метанола добавляют 26,8 г (201,6 ммоль, 1,0 экв.) 2,2-диэтоксиэтанамин и смесь нагревают при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, дополнительно охлаждают до 0°C и добавляют 7,65 г (201,6 ммоль, 1,0 экв.) боргидрида натрия порциями. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток ресуспендируют в 250 мл ледяной воды и экстрагируют 2×500 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 250 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 40,0 г (165,7 ммоль, 82%) 2,2-диэтокси-N-(2-фторбензил)этан-1-амина. ЖХМС: m/z найдено 242,1$[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31 -7,35 (м, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,00-7,04 (м, 1H), 4,61 (т, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,64-3,72 (м, 2H), 3,48-3,56 (м, 2H), 2,73-2,75 (д, 2H), 1,56 (шс, 1H), 1,18-1,22 (м, 6H).

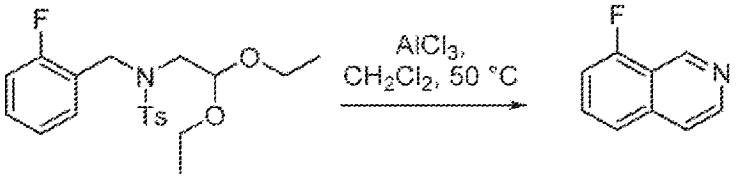
Вышеуказанную реакцию проводят для нескольких партий, как описано выше, с постоянными результатами.

N-(2,2-диэтоксиэтил)-N-(2-фторбензил)-4-метилбензолсульфонамид



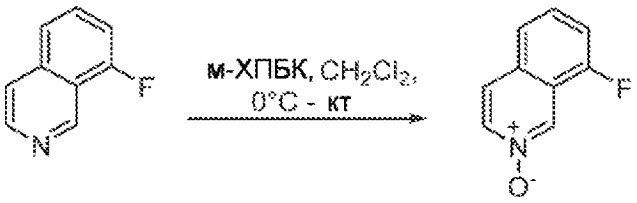
К раствору 40,0 г (165,7 ммоль, 1,0 экв.) 2,2-диэтокси-N-(2-фторбензил)этан-1-амина в 400 мл метиленхлорида добавляют 69,8 мл (497,1 ммоль, 3,0 экв.) триэтиламина затем 49,2 г (248,6 ммоль, 1,5 экв.) *n*-толуоласульфонилхлорида и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют 400 мл ледяной воды и экстрагируют 2×800 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 500 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Вышеуказанную реакцию повторяют дважды, и неочищенные продукты из трех партий объединяют и затем очищают колоночной флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 30-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 130,0 г (328,69 ммоль, 65%) N-(2,2-диэтоксиэтил)-N-(2-фторбензил)-4-метилбензолсульфонамида, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,65-7,68 (м, 2H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,25-7,27 (м, 2H), 7,20-7,22 (м, 1H), 7,04-7,09 (м, 1H), 6,92-6,97 (м, 1H), 4,55-4,58 (м, 3H), 3,57-3,65 (м, 2H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,26 (д, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,11 (т, 6H).

8-Фторизохинолин



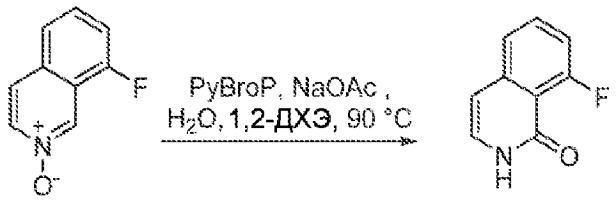
К раствору 50,0 г (126,4 ммоль, 1,0 экв.) N-(2,2-диэтоксиэтил)-N-(2-фторбензил)-4-метилбензолсульфонамида в 500 мл метиленхлорида добавляют 67,4 г (505,7 ммоль, 4,0 экв.) $AlCl_3$ порциями в течение приблизительно 15 мин и смесь нагревают при 50°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 1 л ледяной воды и экстрагируют 2×1 д дихлорметана. Объединенные органические экстракты промывают 500 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия, 500 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Вышеуказанную реакцию проводят дважды и неочищенные продукты партий объединяют и затем очищают колоночной флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 5-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 13,0 г (88,43 ммоль, 35%) 8-фторизохинолина. ЖХМС: m/z найдено 148,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,55 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 7,60-7,67 (м, 3H), 7,22-7,25 (м, 1H).

8-Фторизохинолин 2-оксид



К раствору 13,0 г (88,4 ммоль, 26%) 8-фторизохинолина в 130 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 43,5 г (176,6 ммоль, 2,0 экв.) *м*-хлорпербензойной кислоты порциями в течение приблизительно 20 мин. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Смесь гасят 500 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 2×500 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 400 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 50 мл диэтилового эфира и сушат в высоком вакууме с получением 10,0 г (61,34 ммоль, 69%) 8-фторизохинолина 2-оксида. ЖХМС: m/z найдено 164,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84 (с, 1H), 8,23-8,25 (м, 1H), 8,02-8,05 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H).

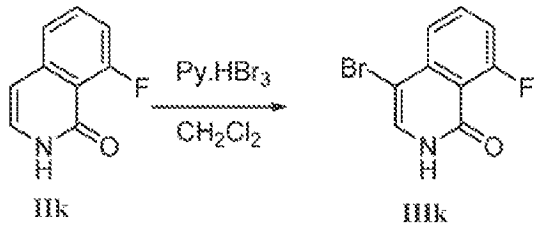
8-Фторизохинолин-1(2H)-он (IIk)



IIk

К суспензии 5,0 г (30,6 ммоль, 1,0 экв.) 8-фторизохинолина 2-оксида в 100 мл 1,2-дихлорэтана добавляют 7,5 г (91,9 ммоль, 3,0 экв.) ацетата натрия затем 28,2 г (61,2 ммоль, 2,0 экв.) гексафторфосфата бромтрипирролидинофосфония (PyBroP) и 8,2 мл (459,6 ммоль, 15 экв.) воды и смесь нагревают при 90°С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, экстрагируют 2×40 мл метиленхлорида и объединенные органические экстракты концентрируют в вакууме. Вышеуказанную реакцию проводят дважды и неочищенные продукты партий объединяют и затем очищают колоночной флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 60-70% этилацетата в петролейном эфире) с получением 8,0 г (49,07 ммоль, 79%) 8-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIk**). ЖХМС: m/z найдено 164,1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,20 (шс, 1H), 7,63-7,68 (м, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,14-7,20 (м, 2H), 6,52-6,54 (м, 1H).

4-Бром-8-фторизохинолин-1(2H)-он (IIIk)

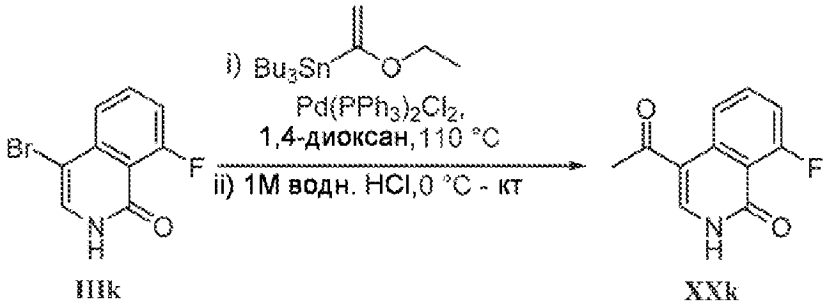


IIk IIIk

К раствору 1,6 г (9,80 ммоль, 1,0 экв.) 8-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIk**) в 100 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 1,88 г (5,80 ммоль, 0,6 экв.) пербромида гидробромида пиридиния. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят 5 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и летучие

вещества удаляют в вакууме. Полученный остаток ресуспендируют в 10 мл воды, и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 50 мл петролейного эфира и сушат в высоком вакууме с получением 0,7 г (2,9 ммоль, 50%) 4-бром-8-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIIk**). ЖХМС: m/z найдено 242,2/244,2 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,57 (шс, 1H), 7,81-7,86 (м, 1H), 7,57-7,60 (м, 2H), 7,32-7,38 (м, 1H).

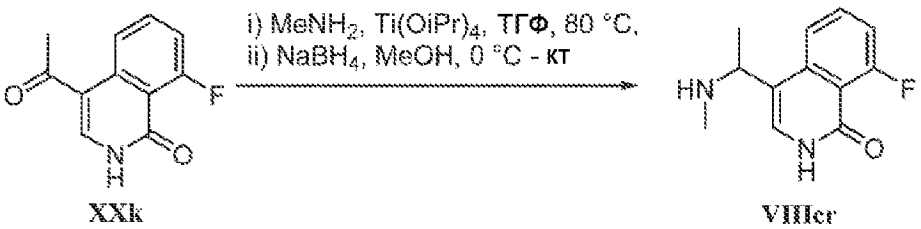
4-Ацетил-8-фторизохинолин-1(2H)-он (XXk)



IIIk XXk

К раствору 1,4 г (5,7 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-8-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIIk**) в 20 мл 1,4-диоксане добавляют 5,2 г (14,4 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)олова. Смесь дегазируют продуванием газообразным аргоном в течение 5 мин и добавляют 0,41 г (0,57 ммоль, 0,1 экв.) дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II). Смесь затем нагревают при 110°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь затем разбавляют 10 мл 1 М водной HCl и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подщелачивают 40 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и фильтруют через CELITE®. Фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл *н*-пентана с получением 0,5 г (1,95 ммоль, 47%) 4-ацетил-8-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXk**). ЖХМС: m/z найдено 206,3 [M+H]+, ВУ=1,86 мин.

8-Фтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIcr)

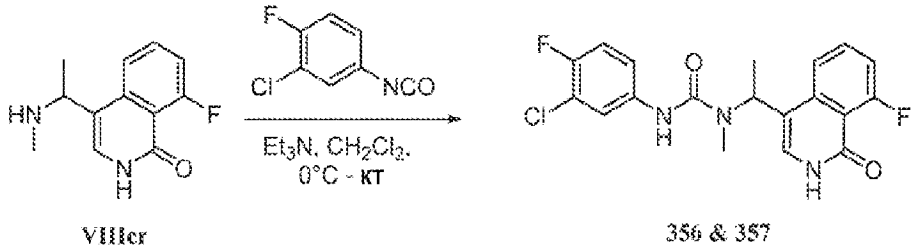


XXk VIIIcr

К раствору 0,25 г (1,22 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-8-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXk**) в 2,5 мл ТГФ при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют 1,2 мл (2,4 ммоль, 2,0 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ затем 1,25 мл изопропоксида титана, и смесь нагревают до 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Охлажденный раствор затем разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,14 г (3,65 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями. Смесь затем

нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 4×60 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,25 г неочищенного 8-фтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcr**). ЖХМС: m/z найдено 221,4 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 356 и 357)

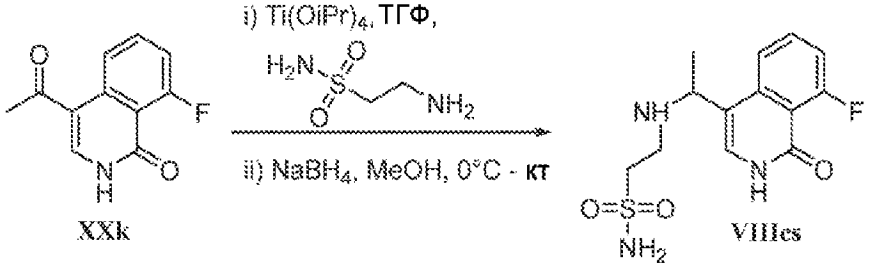


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 8-фтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcr**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм) 5 μ, 75% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 356**) ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,16 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,50 (шс, 1H), 8,50 (шс, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,68-7,74 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,30 (т, 1H), 7,17-7,23 (м, 2H), 5,75-5,80 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,01 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 357**) ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,16 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,50 (шс, 1H), 8,50 (шс, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,68-7,74 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,30 (т, 1H), 7,17-7,23 (м, 2H), 5,75-5,80 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,93 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

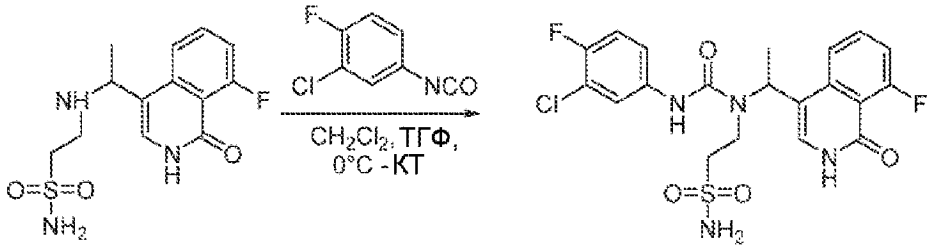
2-((1-(8-Фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамид (VIIIcs)



К раствору 0,4 г (1,9 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-8-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXk**) в 2 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,29 г (2,3 ммоль, 1,5 экв.) 2-аминоэтан-1-

сульфонамид, затем 2 мл изопропоксида титана и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь затем охлаждают до 0°C, разбавляют 4 мл метанола и добавляют 0,22 г (5,8 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 минут. После перемешивания при 0°C в течение 4 ч, смесь разбавляют 4 мл насыщенного раствора соли и 100 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Полученную гетерогенную смесь фильтруют через CELITE®, и слой промывают 40 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Слои разделяют и органическую фазу промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,3 г 2-((1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамида (**VIIIcs**) который переносят на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z найдено 314,4 $[M+H]^+$.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид (Соединения 396 и 397)

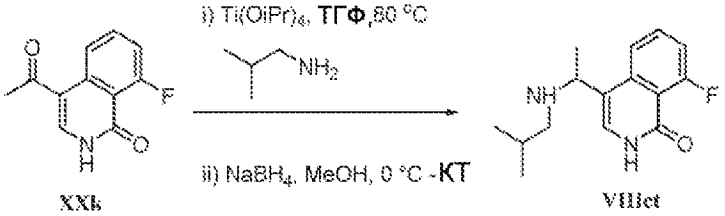


Рацемический 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид синтезируют по методике, описанной выше, из 2-((1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамида (**VIIIcs**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5 μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер I (**Соединение 396**) ЖХМС: m/z найдено 485,2/487,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,95 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,39 (шс, 1H), 8,52 (шс, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,71-7,77 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H) 7,32-7,40 (м, 2H), 7,20-7,26 (м, 2H), 6,81 (шс, 2H), 5,65-5,70 (д, 1H), 3,39-3,50 (м, 2H), 2,97-3,04 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 1H) 1,50 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,96 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

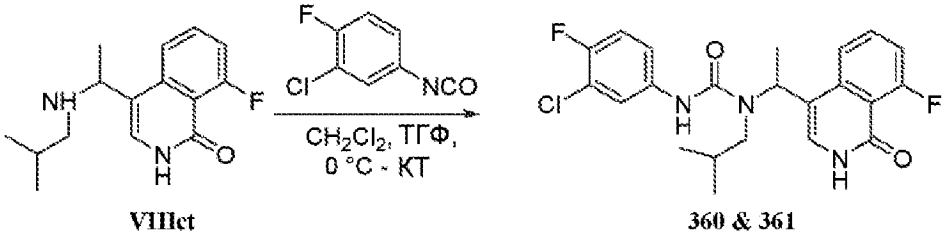
2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер II (**Соединение 397**) ЖХМС: m/z найдено 485,2/487,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,95 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,39 (шс, 1H), 8,52 (шс, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,71-7,77 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H) 7,32-7,40 (м, 2H), 7,20-7,26 (м, 2H), 6,81 (шс, 2H), 5,65-5,70 (д, 1H), 3,39-3,50 (м, 2H), 2,97-3,04 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 1H) 1,50 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,74 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

8-Фтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIct)



К раствору 0,4 г (1,9 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-8-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXk**) в 4 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,21 г (2,9 ммоль, 1,5 экв.) изобутиламин затем 2 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 80°C в течение 5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, дополнительно охлаждают до 0°C, разбавляют 4 мл метанола и добавляют 0,22 г (5,8 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. После перемешивания при 0°C в течение 4 ч, смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 3×150 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,3 г 8-фтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIct**) который переносят на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z найдено 263,4 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина (Соединения 360 и 361)



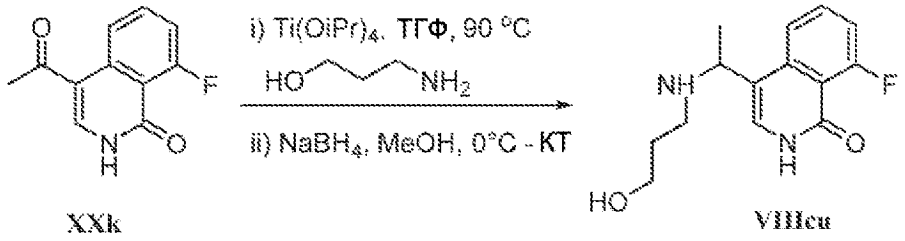
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 8-фтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIct**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5 μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 360**) ЖХМС: m/z найдено 434,2/436,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,81 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,45 (шс, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,19-7,24 (м, 2H), 5,79-5,81 (м, 1H), 2,84-2,98 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,33-1,37 (м, 1H), 0,62 (д, 3H), 0,49 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,75 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 361**) ЖХМС: m/z найдено 434,2/436,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,81 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,45 (шс, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,19-

7,24 (м, 2H), 5,79-5,81 (м, 1H), 2,84-2,98 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,33-1,37 (м, 1H), 0,62 (д, 3H), 0,49 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,60 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

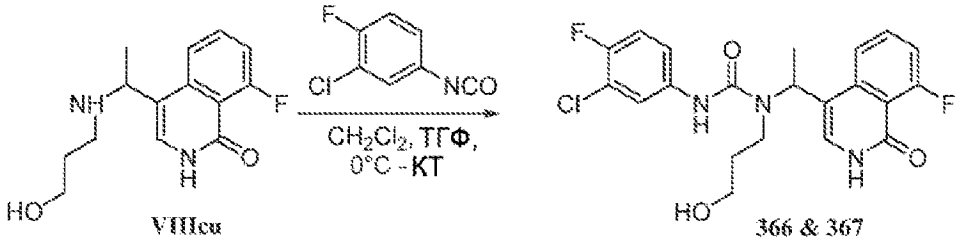
8-Фтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIcu)



XXk VIIIcu

К раствору 0,5 г (2,4 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-8-фторизохинолин-1(2H)-она (**XXk**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,21 г (2,9 ммоль, 1,5 экв.) 3-аминопропан-1-ола, затем 2,5 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 90°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, дополнительно охлаждают до 0°C, разбавляют 2,5 мл метанола и добавляют 0,28 г (7,3 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия. После перемешивания при 0°C в течение 3 ч, смесь разбавляют 5 мл насыщенного раствора соли, фильтруют через CELITE® и фильтрат экстрагируют 2×80 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,6 г 8-фтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcu**) который переносят на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z найдено 263,4 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина (Соединения 366 и 367)



VIIIcu 366 & 367

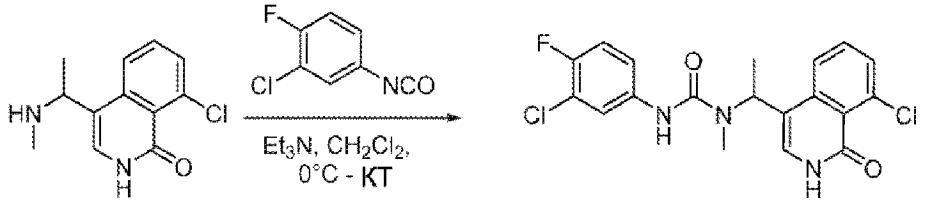
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 8-фтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcu**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (30×250 мм) 5 µ, 65% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 366**) ЖХМС: m/z найдено 436,1/438,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,09 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,39 (шс, 1H), 8,78 (шс, 1H), 7,79-7,81 (м, 1H), 7,70-7,76 (м, 1H), 7,39-7,46 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,19-7,24 (м, 2H), 5,77-5,81 (м, 1H), 5,16 (шс, 1H), 3,11-3,21 (м, 4H) 1,44 (д, 3H), 1,07-1,14 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,39 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (4,6×150 мм)

3 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 367**) ЖХМС: m/z найдено 436,1/438,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,09 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 11,39 (шс, 1H), 8,78 (шс, 1H), 7,79-7,81 (м, 1H), 7,70-7,76 (м, 1H), 7,39-7,46 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,19-7,24 (м, 2H), 5,77-5,81 (м, 1H), 5,16 (шс, 1H), 3,11-3,21 (м, 4H) 1,44 (д, 3H), 1,07-1,14 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,89 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(8-Хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 167 и 168)



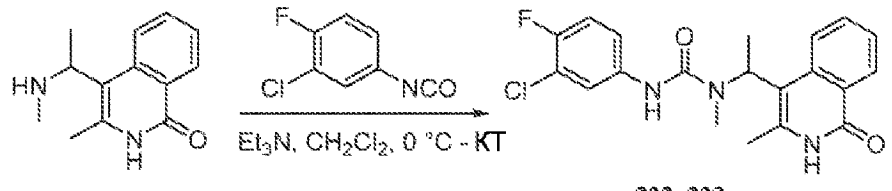
VIIIcv 167 & 168

Рацемическую 1-(1-(8-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 8-хлор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcv**, полученного из 8-хлоризохинолина) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5 μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(8-Хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 167**) ЖХМС: m/z найдено 408,2/410,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,25 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,45 (шс, 1H), 8,46 (шс, 1H), 7,84-7,86 (м, 1H), 7,63-7,68 (м, 2H), 7,48-7,51 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,61 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(8-Хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 168**) ЖХМС: m/z найдено 408,2/410,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,25 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,45 (шс, 1H), 8,46 (шс, 1H), 7,84-7,86 (м, 1H), 7,63-7,68 (м, 2H), 7,48-7,51 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,77 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 222 и 223)



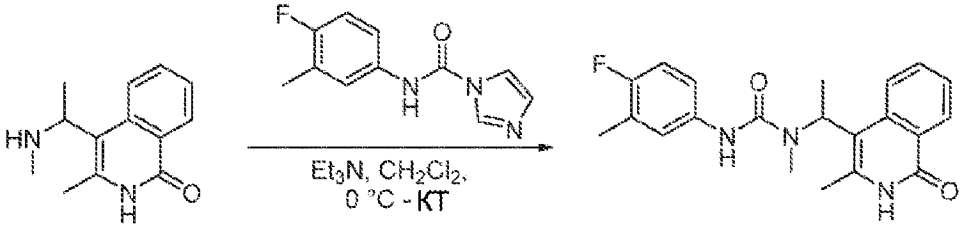
VIIIcw 222, 223

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 3-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcw**, полученного из 3-метилизохинолина) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм) 5μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 222**). ЖХМС: m/z найдено 388,2/390,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,65 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,19-8,22 (м, 1H), 7,76-7,82 (м, 2H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,40-7,48 (м, 2H), 7,28 (т, 1H), 5,76-5,82 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,57 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,36 мин, Колонка: Chiralpak IG (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 223**). ЖХМС: m/z найдено 388,2/390,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,61 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,19-8,22 (м, 1H), 7,76-7,82 (м, 2H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,40-7,48 (м, 2H), 7,28 (т, 1H), 5,76-5,82 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,57 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=10,21 мин, Колонка: Chiralpak IG (250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 230, 236 и 237)



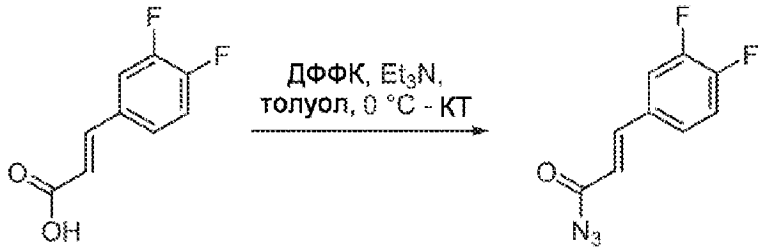
К раствору 120 мг (0,55 ммоль, 1,0 экв.) 3-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcw**) в 5 мл метиленхлорида при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,28 г (2,77 ммоль, 5,0 экв.) триэтиламина, затем 0,24 г (1,11 ммоль, 2,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 ч. Смесь разбавляют 10 мл воды и экстрагируют 2×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 70-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 76 мг (0,21 ммоль, 37%) рацемической 3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины (**Соединение 230**). ЖХМС: m/z найдено 366,4 $[M-H]^-$; Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H (30×250 мм) 5μ, 50% CO_2:MeOH, скорость потока 70 г/мин.

3-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 236**). ЖХМС: m/z найдено 368,4 $[M+H]^+$, ВУ=7,26 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (шс, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,66-7,70 (м, 1Н), 7,36-7,44 (м, 2Н), 7,26-7,31 (м, 1Н), 6,99 (т, 1Н), 5,76-5,82 (м, 1Н), 2,83 (с, 3Н), 2,43 (с, 3Н), 2,18 (д, 3Н), 1,56 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,90 мин, Колонка: Chiralpak AD-H(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 237**). ЖХМС: m/z найдено 368,4 $[M+H]^+$, ВУ=7,27 мин (Способ: А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (шс, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,66-7,70 (м, 1Н), 7,36-7,44 (м, 2Н), 7,26-7,31 (м, 1Н), 6,99 (т, 1Н), 5,76-5,82 (м, 1Н), 2,83 (с, 3Н), 2,43 (с, 3Н), 2,18 (д, 3Н), 1,56 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=9,91 мин, Колонка: Chiralpak AD-H(250×4,6 мм), 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

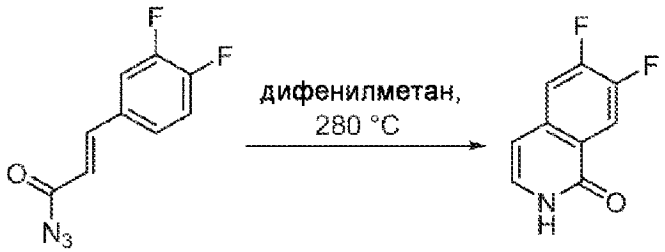
Синтез 6,7-дифторизохинолин*-1(2Н)-*она (IId)

(Е)-3-(3,4-дифторфенил)акрилоилазид



К раствору 20,0 г (108,1 ммоль, 1,0 экв.) (Е)-3-(3,4-дифторфенил)акриловой кислоты в 100 мл толуола в атмосфере азота при 0°С добавляют 45 мл (324,1 ммоль, 3,0 экв.) триэтиламина, затем 26,8 г (97,8 ммоль, 0,9 экв.) дифенилфосфорилазид. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, и продукт выделяют MPLC (REVELERIS® диоксид кремния колонка; элюируя линейным градиентом 10-20% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 10,0 г (47,84 ммоль, 44%) (Е)-3-(3,4-дифторфенил)акрилоилазида. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,65 (д, 1Н), 7,33-7,39 (м, 1Н), 7,25-7,30 (м, 1Н), 7,19-7,23 (м, 1Н), 6,34 (д, 1Н).

6,7-дифторизохинолин-1(2Н)-он (IId)

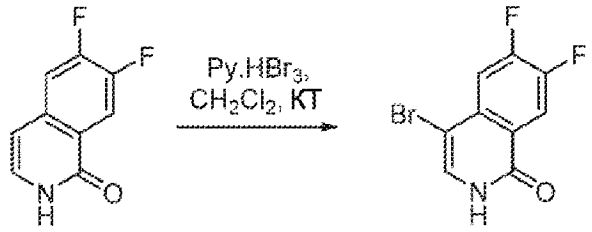


IId

Перемешиваемый раствор 10,0 г (47,8 ммоль, 1,0 экв.) (Е)-3-(3,4-дифторфенил)акрилоилазида в 50 мл дифенилметана нагревают до 100°С в течение 30 мин. Температуру затем повышают до 280°С и перемешивание продолжают в течение 3 ч.

Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 200 мл *н*-гептана и перемешивают в течение еще 30 мин. Твердые вещества собирают фильтрацией и растирают с 100 мл *н*-гептана и сушат в вакууме с получением 6,0 г (33,1 ммоль, 69%) 6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IId**). ЖХМС: m/z найдено 182,4 $[M+H]^+$, ВУ=1,45 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,11 (шс, 1H), 8,15-8,21 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,11-7,14 (м, 1H), 6,48 (д, 1H).

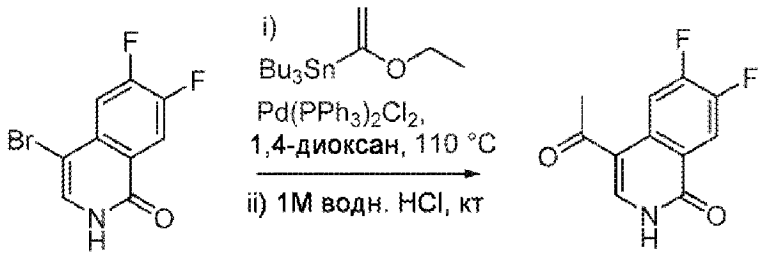
4-Бром-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-он (IIId)



IId **IIId**

К раствору 3,0 г (16,6 ммоль, 1,0 экв.) 6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IId**) в 30 мл метиленхлорида добавляют 5,3 г (16,6 ммоль, 1,0 экв.) пербромида гидробромида пиридиния и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию гасят 50 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и растворитель удаляют в вакууме. Остаток суспендируют в 80 мл воды и твердые вещества собирают фильтрацией, промывают 50 мл петролейного эфира и сушат в вакууме с получением 3,5 г (13,5 ммоль, 81%) 4-бром-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIId**). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,81 (шс, 1H), 8,11-8,18 (м, 1H), 7,68-7,75 (м, 1H), 7,64 (с, 1H).

4-Ацетил-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-он (XXd)



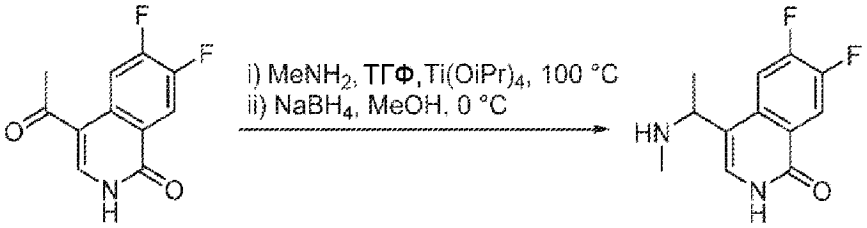
IIId **XXd**

К перемешиваемому раствору 3,5 г (13,5 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIId**) в 35 мл 1,4-диоксане добавляют 12,2 г (33,8 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)станнана. Смесь продувают газообразным азотом в течение 5 мин и 0,95 г (1,35 ммоль, 0,1 экв.) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ добавляют и затем нагревают до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 60 мл 1 М водного HCl, и перемешивание продолжают в течение еще 1 ч. Реакционную смесь затем подщелачивают 50 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×200 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл воды, 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (REVELERIS® диоксид кремния колонка, элюируя линейным градиентом 30-50% этилацетатом/петролейным

эфиром) с получением 1,7 г (7,6 ммоль, 56%) 4-ацетил-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-он (**XXd**). ЖХМС: m/z найдено 224,0 $[M+H]^+$,^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,20 (шс, 1H), 8,87-8,95 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,09-8,16 (м, 1H), 2,53 (с, 3H).

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом.

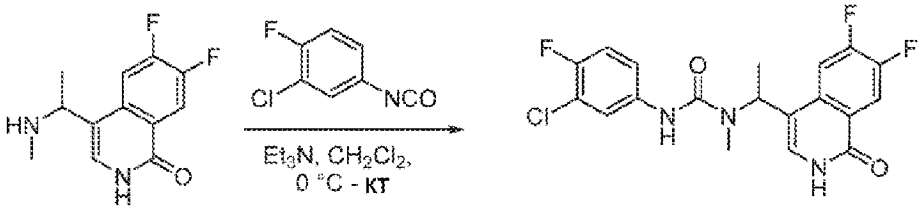
6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIs)



XXd **VIIIs**

К раствору 400 мг (1,8 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXd**) в 4 мл ТГФ добавляют 4 мл (8,0 ммоль, 4,4 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ, затем 4 мл изопропоксида титана, и смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. После разбавления 3 мл метанола, добавляют 0,21 г (5,4 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин и перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 4×60 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,4 г 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**). ЖХМС: m/z найдено 239,0 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 278 и 279)



VIIIs **278 & 279**

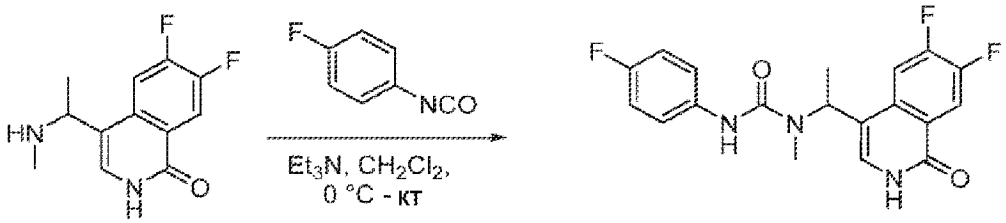
К раствору 400 мг 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) в 4 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 0,7 мл (5,04 ммоль) триэтиламина, затем 0,17 мл (1,0 ммоль) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 3×100 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C-18: 40 г колонка элюируя линейным градиентом 10-22% [0,1% муравьиная кислота в воде]/ацетонитрил) с получением 280 мг (0,68 ммоль) рацемической

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 85% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 278**), ЖХМС: m/z найдено 410,2/412,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,33 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,70-7,76 (м, 1H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,75-5,81 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,12 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01 (4,6×150 мм) 5 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 279**), ЖХМС: m/z найдено 410,2/412,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,33 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,70-7,76 (м, 1H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,75-5,81 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,64 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01 (4,6×150 мм) 5 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 285 и 286)



VIIIs 285 & 286

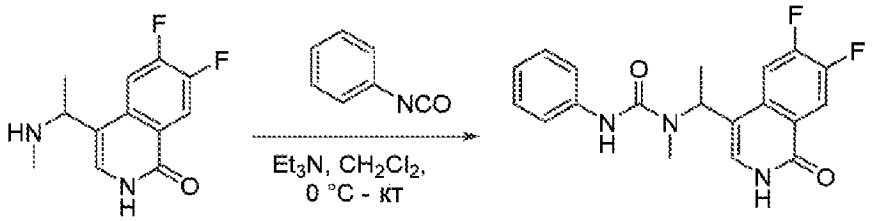
Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и 4-фторфенил изоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 90% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 285**), ЖХМС: m/z найдено 376,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,81 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,75-7,80 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,09-7,13 (м, 2H), 5,76-5,82 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,48 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 286**), ЖХМС: m/z найдено 376,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,81 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,75-7,80 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,09-7,13 (м, 2H), 5,76-

5,82 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,11 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевина (Соединения 398 и 399)



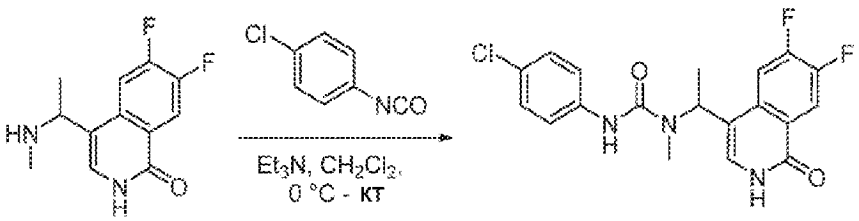
VIIIs 398 & 399

Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и фенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 398**), ЖХМС: m/z найдено 358,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,53 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,24-7,29 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,95-6,99 (м, 1H), 5,77-5,83 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,89 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 399**), ЖХМС: m/z найдено 358,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,53 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,24-7,29 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,95-6,99 (м, 1H), 5,77-5,83 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,60 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 400 и 401)



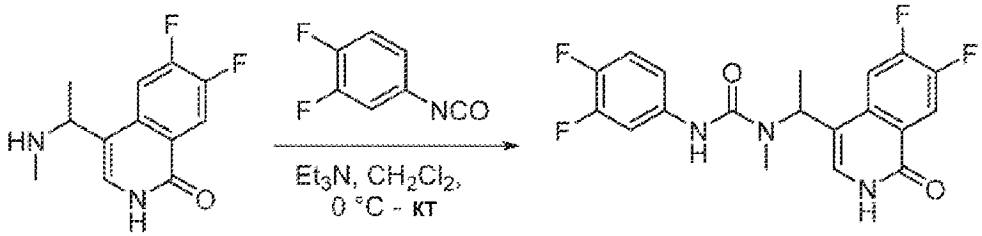
VIIIs 400 & 401

Рацемическую 3-(4-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и 4-хлорфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 400**), ЖХМС: m/z найдено 392,1/394,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,21 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 8,08-8,13 (м, 1Н), 7,72-7,78 (м, 1Н), 7,57 (д, 2Н), 7,32 (д, 2Н), 7,22 (с, 1Н), 5,76-5,82 (м, 1Н), 2,60 (с, 3Н), 1,42 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,95 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 401**), ЖХМС: m/z найдено 392,1/394,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,21 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 8,08-8,13 (м, 1Н), 7,72-7,78 (м, 1Н), 7,57 (д, 2Н), 7,32 (д, 2Н), 7,22 (с, 1Н), 5,76-5,82 (м, 1Н), 2,60 (с, 3Н), 1,42 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,53 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 408 и 409)



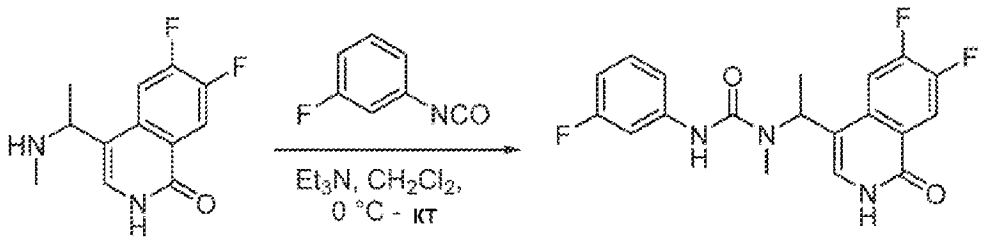
VIIIs 408 & 409

Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIs**) и 3,4-дифторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм, 5 мкм) 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 409**), ЖХМС: m/z найдено 394,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,03 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1Н), 8,48 (шс, 1Н), 8,08-8,13 (м, 1Н), 7,66-7,75 (м, 2Н), 7,30-7,36 (м, 2Н), 7,22 (с, 1Н), 5,75-5,80 (м, 1Н), 2,60 (с, 3Н), 1,42 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,36 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 409**), ЖХМС: m/z найдено 394,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,03 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1Н), 8,48 (шс, 1Н), 8,08-8,13 (м, 1Н), 7,66-7,75 (м, 2Н), 7,30-7,36 (м, 2Н), 7,22 (с, 1Н), 5,75-5,80 (м, 1Н), 2,60 (с, 3Н), 1,42 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,92 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 410 и 411)



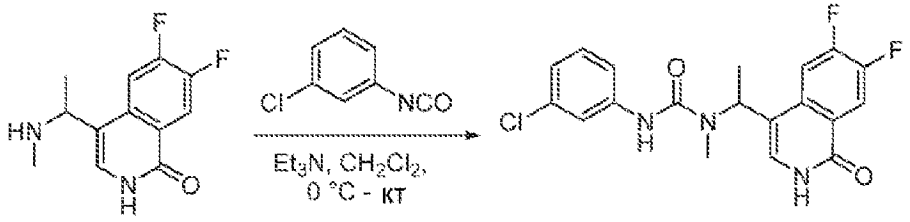
VIIIs 410 & 411

Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и 3-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм, 5 мкм) 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 410**), ЖХМС: m/z найдено 376,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,85 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,65 (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,71-7,76 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,76-6,80 (м, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,09 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 411**), ЖХМС: m/z найдено 376,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,84 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,65 (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,71-7,76 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,76-6,80 (м, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,43 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-метилмочевина (Соединения 412 и 413)



VIIIs 412 & 413

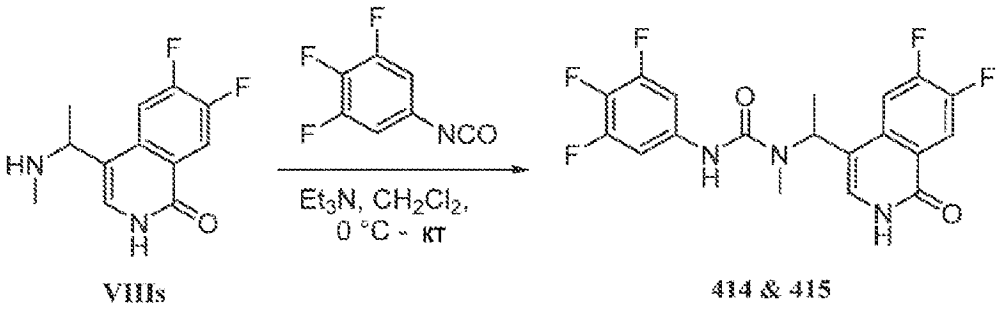
Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и 3-хлорфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (250×30 мм, 5 мкм) 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-

метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 412**), ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,27 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,71 (шс, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,71-7,76 (м, 2H), 7,46-7,49 (м, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,00-7,03 (м, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,95 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01,(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 413**), ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,27 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,71 (шс, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,71-7,76 (м, 2H), 7,46-7,49 (м, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,00-7,03 (м, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,07 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01,(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 414 и 415)



VIIIs 414 & 415

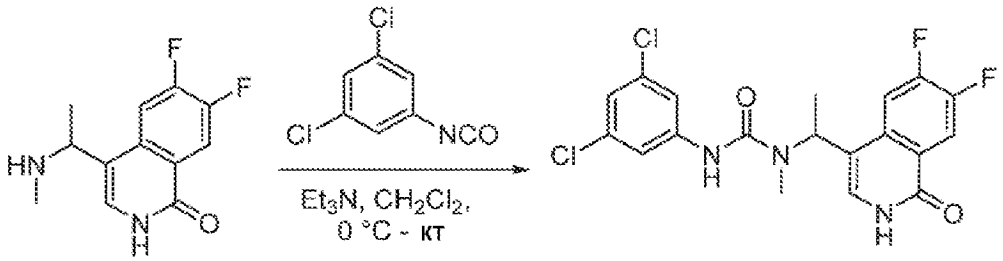
Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и 3,4,5-трифторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H (250×30 мм, 5 мкм) 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 414**), ЖХМС: m/z найдено 412,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,49 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,63 (шс, 1H), 8,62 (шс, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,45 мин, Колонка: Chiralpak AD-H,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 415**), ЖХМС: m/z найдено 412,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,49 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,63 (шс, 1H), 8,62 (шс, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,64 мин, Колонка: Chiralpak AD-H,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-

ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 416 и 417)



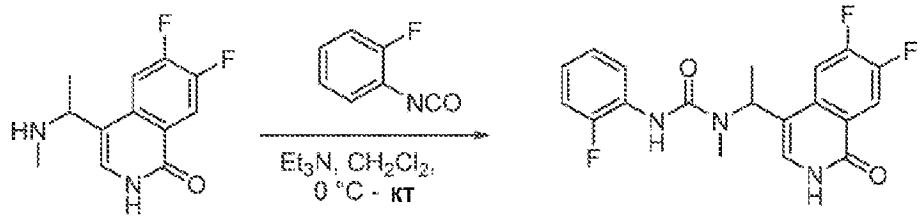
VIIIs 416 & 417

Рацемическую 3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и 3,5-дихлорфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (250×30 мм, 5 мкм) 7 0% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 416**), ЖХМС: m/z найдено 426,1/428,0/430,0 $[M+H]^+$, ВУ=5,05 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 3H), 7,24 (с, 1H), 7,16 (т, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,84 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01,(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 417**), ЖХМС: m/z найдено 426,1/428,0/430,0 $[M+H]^+$, ВУ=5,05 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 3H), 7,24 (с, 1H), 7,16 (т, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,11 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01,(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 420 и 421)



VIIIs 420 & 421

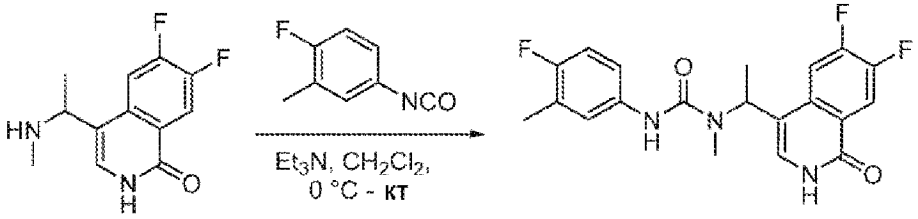
Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и 2-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralcel OX-H (250×30 мм, 5 мкм) 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-

метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 420**), ЖХМС: m/z найдено 376,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,50 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 8,08-8,13 (м, 2H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,13-7,25 (м, 4H), 5,72-5,77 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,73 мин, Колонка: Chiralcel OX-H,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 421**), ЖХМС: m/z найдено 376,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,50 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 8,08-8,13 (м, 2H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,13-7,25 (м, 4H), 5,72-5,77 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,22 мин, Колонка: Chiralcel OX-H,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевина (Соединения 426 и 427)



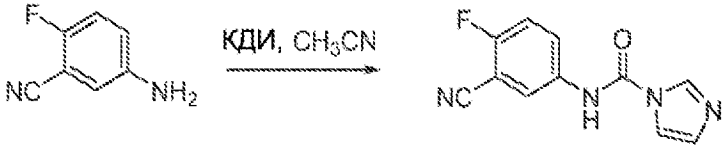
VIIIs 426 & 427

Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и 1-фтор-4-изоцианато-2-метилбензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм, 5 мкм) 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 426**), ЖХМС: m/z найдено 390,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,07 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,60 (шс, 1H), 8,24 (шс, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,74-7,79 (м, 1H), 7,40-7,43 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,03 (т, 1H), 5,60-5,76 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,09 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

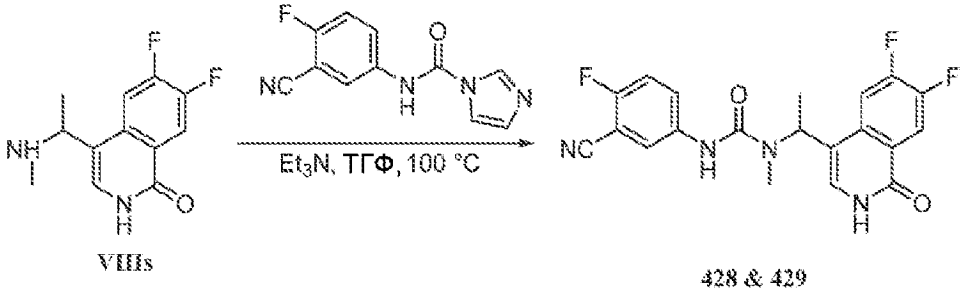
1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 427**), ЖХМС: m/z найдено 390,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,07 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,60 (шс, 1H), 8,24 (шс, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,74-7,79 (м, 1H), 7,40-7,43 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,03 (т, 1H), 5,60-5,76 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,22 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

N-(3-Циано-4-фторфенил)-1H-имидазол-1-карбоксамид



К раствору 0,15 г (1,0 ммоль, 1,0 экв.) 5-амино-2-фторбензонитрила в 5 мл ацетонитрила добавляют 0,20 г (1,2 ммоль, 1,2 экв.) 1,1'-карбонилдиимидазола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь затем разбавляют 20 мл воды, выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в высоком вакууме с получением 0,22 г N-(3-циано-4-фторфенил)-1H-имидазол-1-карбоксамида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,33 (с, 1H), 7,86-7,90 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,32-7,35 (м, 1H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,10-7,13 (м, 1H).

3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 428 и 429)

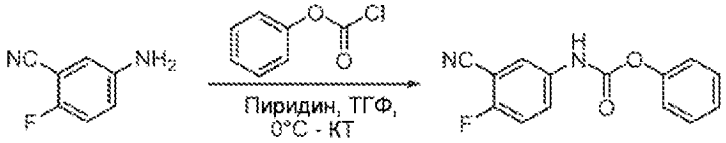


К суспензии 0,15 г (0,63 ммоль, 1,0 экв.) 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота в герметично закрытой пробирке добавляют 0,19 г (1,89 ммоль, 3,0 экв.) триэтиламина, затем 0,22 г (0,94 ммоль, 1,5 экв.) N-(3-циано-4-фторфенил)-1H-имидазол-1-карбоксамида и смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 20 мл воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (SiO_2, элюируя линейным градиентом 15-18% [30% метанолом в метиленхлориде]/метиленхлорид) с получением 0,11 г (0,27 ммоль, 43%) рацемической 3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины. ЖХМС: m/z найдено 401,06 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм, 5 мкм) 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 428**), ЖХМС: m/z найдено 401,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,81 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,65 (шс, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 8,00-8,03 (м, 1H), 7,85-7,89 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=0,88 мин, Колонка: Chiralpak IG,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

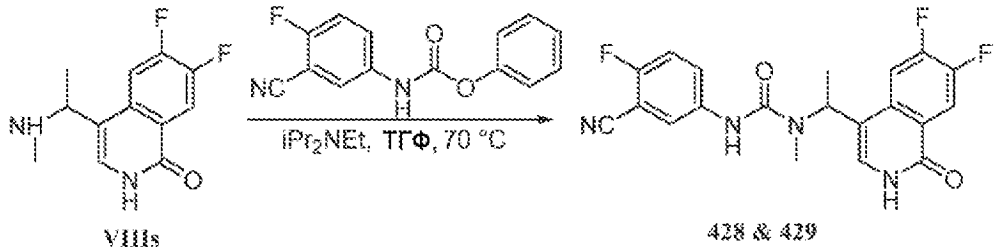
3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 429**), ЖХМС: m/z найдено 401,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,81 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1Н), 8,65 (шс, 1Н), 8,09-8,14 (м, 1Н), 8,00-8,03 (м, 1Н), 7,85-7,89 (м, 1Н), 7,68-7,73 (м, 1Н), 7,46 (т, 1Н), 7,23 (д, 1Н), 5,76-5,81 (м, 1Н), 2,61 (с, 3Н), 1,43 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,93 мин, Колонка: Chiralpak IG,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

Фенил (3-циано-4-фторфенил)карбамат



К раствору 1,0 г (7,35 ммоль, 1,0 экв.) 5-амино-2-фторбензонитрила в 10 мл ТГФ при 0°С в атмосфере азота добавляют 0,85 мл (11,02 ммоль, 1,5 экв.) пиридина, затем 0,8 мл (6,6 ммоль, 0,9 экв.) фенилхлорформиата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 2×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 20 мл воды, 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл воды, фильтруют полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением 1,3 г (5,07 ммоль, 68%) фенил (3-циано-4-фторфенил)карбамата. ЖХМС: m/z найдено 257,10 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,78-7,82 (м, 1Н), 7,63-7,66 (м, 1Н), 7,41 (т, 2Н), 7,23-7,30 (м, 2Н), 7,18 (д, 2Н), 7,01 (шс, 1Н).

3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 428 и 429)



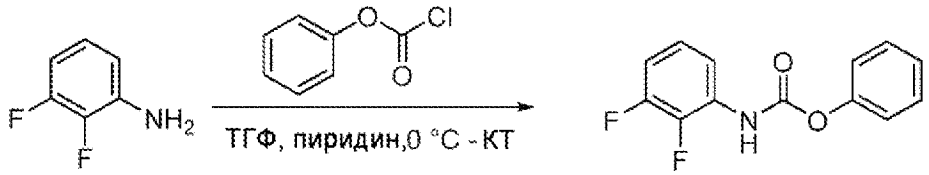
К раствору 0,5 г (2,10 ммоль, 1,0 экв.) 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил) изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIs**) в 5 мл ДМФ при комнатной температуре добавляют 0,9 мл (5,25 ммоль, 2,5 экв.) N,N-диизопропилэтиламина, затем 0,65 г (2,52 ммоль, 1,2 экв.) фенил (3-циано-4-фторфенил)карбамата. Смесь нагревают до 70°С и перемешивают в течение 2 ч. Смесь выливают в 40 мл ледяной воды, и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 10 мл воды и сушат в высоком вакууме с получением 650 мг (1,6 ммоль, 77%) рацемической 3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины. ЖХМС: m/z найдено 401,22 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ, 50% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин с получением 0,14 г 3-(3-циано-4-

фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины - Энантиомер I (**Соединение 428**) и 0,14 г 3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 429**).

3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 428**), ЖХМС: m/z найдено 401,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,81 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,65 (шс, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 8,00-8,03 (м, 1H), 7,85-7,89 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=0,88 мин, Колонка: Chiralpak IG,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

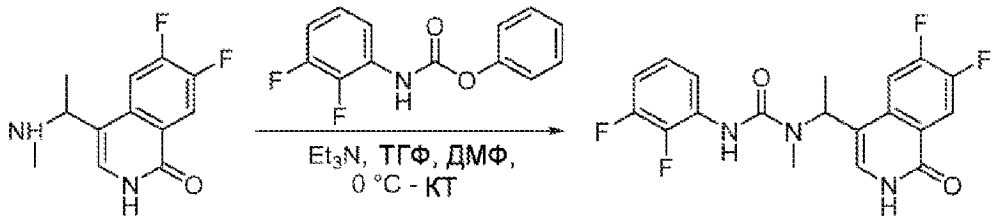
3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 429**), ЖХМС: m/z найдено 401,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,81 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,65 (шс, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 8,00-8,03 (м, 1H), 7,85-7,89 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,93 мин, Колонка: Chiralpak IG,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60,0% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

Фенил 2,3-дифторфенилкарбамат



К раствору 0,5 г (3,9 ммоль, 1,0 экв.) 2,3-дифторанилина в 5 мл ТГФ при 0°C добавляют 1,2 мл (15,5 ммоль, 4,0 экв.) пиридина, затем 0,53 мл (4,2 ммоль, 1,1 экв.) фенилхлорформиата и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (SiO_2, элюируя 30% этил ацетатом в петролейном эфире) с получением 0,38 г (1,5 ммоль, 39%) фенил 2,3-дифторфенилкарбамата. ЖХМС: m/z найдено 250,0 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,88-7,93 (т, 1H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,24-7,32 (м, 2H), 7,17-7,22 (м, 2H), 7,06-7,11 (м, 1H), 6,87-6,93 (м, 1H).

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 430 и 431)



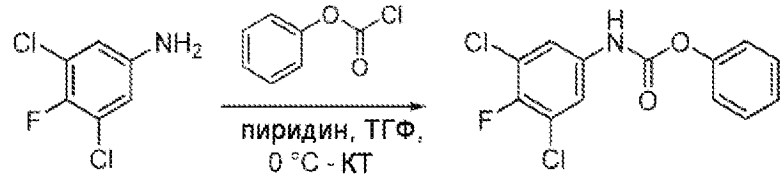
VIIIs **430 & 431**

К раствору 0,1 г (0,42 ммоль, 1,0 экв.) 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) в 2 мл 2:1 *об./об.* ТГФ:ДМФ при 0°C добавляют 0,14 мл (1,05 ммоль, 2,5 экв.) триэтиламина, затем 94 мг (0,37 ммоль, 0,9 экв.) фенил 2,3-дифторфенилкарбамата, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель затем удаляют в вакууме и остаток очищают ДХСД (SiO_2, элюируя 8% метанол в метиленхлориде) с получением 60 мг (0,15 ммоль, 36%) рацемической 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины. ЖХМС: m/z найдено 394,1 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм, 5 мкм) 85% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 430**), ЖХМС: m/z найдено 394,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,46 (шс, 1H), 8,44 (шс, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 7,55-7,80 (м, 1H), 7,14-7,22 (м, 4H), 5,73-5,76 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,02 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 431**), ЖХМС: m/z найдено 394,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,46 (шс, 1H), 8,44 (шс, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 7,55-7,80 (м, 1H), 7,14-7,22 (м, 4H), 5,73-5,76 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,92 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

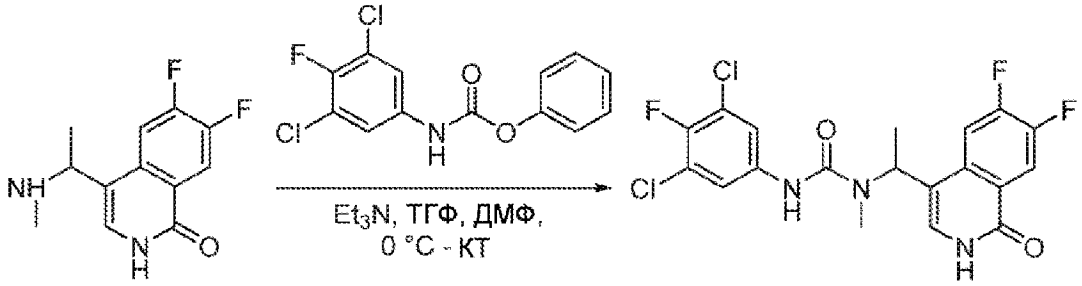
Фенил 3,5-дихлор-4-фторфенилкарбамат



К раствору 0,5 г (2,7 ммоль, 1,0 экв.) 3,5-дихлор-4-фторанилина в 15 мл ТГФ при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,8 мл (11,1 ммоль, 4,0 экв.) пиридина, затем 0,52 г (3,3 ммоль, 1,2 экв.) фенилхлорформиата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 2×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток

растирают с 30 мл *н*-пентаном, фильтруют и твердое вещество сушат в вакууме с получением 0,45 г (1,5 ммоль, 55%) фенил 3,5-дихлор-4-фторфенилкарбамата. ЖХМС: m/z найдено 300,3 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,47 (д, 2H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,16-7,19 (м, 2H), 6,88 (шс, 1H).

3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина(Соединения 438 и 439)



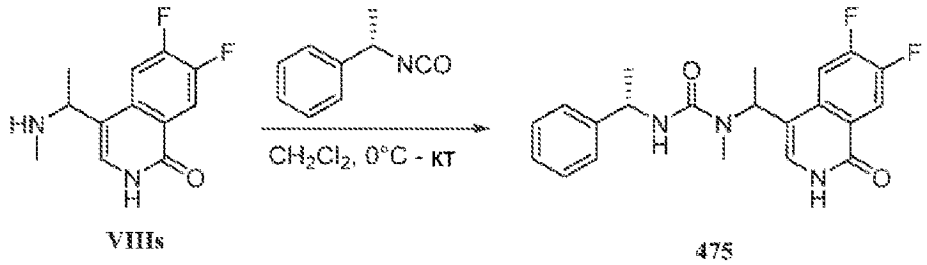
VIIIs **438 & 439**

К раствору 100 мг (0,42 ммоль, 1,0 экв.) 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) в 6 мл ТГФ при 0°C добавляют 0,15 мл (1,4 ммоль, 2,5 экв.) триэтиламина, затем 0,12 г (0,42 ммоль, 1,0 экв.) фенил 3,5-дихлор-4-фторфенилкарбамата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют 20 мл воды и экстрагируют 3×50 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 30 мл *н*-пентаном с получением 130 мг (0,29 ммоль, 69%) рацемической 3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины. ЖХМС: m/z найдено 443,97 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)Whelk-01 (250×30 мм, 5 мкм) 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 438**), ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1/448,1, ВУ=5,19 мин (Способ А); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,63 (шс, 1H), 8,60 (шс, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 7,80 (д, 2H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,17 мин, Колонка: (R, R)Whelk-01,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 439**), ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1/448,1, ВУ=5,19 мин (Способ А); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,63 (шс, 1H), 8,60 (шс, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 7,80 (д, 2H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,84 мин, Колонка: (R, R)Whelk-01,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевина (Соединение 475)



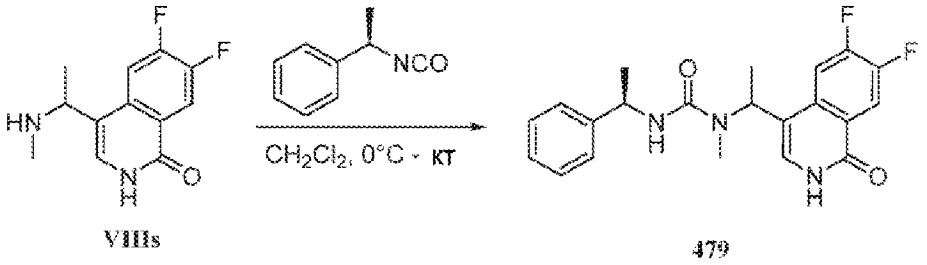
VIIIs 475

Диастереомерную 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и (S)-(1-изоцианатоэтил)бензола. Диастереомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ,80% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевина - Диастереомер I (**Соединение 475**), ЖХМС: m/z найдено 386,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,71 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,59 (шс, 1H), 8,05-8,10 (м, 1H), 7,53-7,58 (м, 1H), 7,17-7,29 (м, 5H), 7,13 (с, 1H), 6,57 (шд, 1H), 5,64-5,70 (м, 1H), 4,92-4,99 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,41 (д, 3H), 1,35 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,80 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01,(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевина - Диастереомер II, ЖХМС: m/z найдено 386,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,71 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,59 (шс, 1H), 8,05-8,10 (м, 1H), 7,53-7,58 (м, 1H), 7,17-7,29 (м, 5H), 7,13 (с, 1H), 6,57 (шд, 1H), 5,64-5,70 (м, 1H), 4,92-4,99 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,41 (д, 3H), 1,35 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,05 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01,(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина (Соединение 479)



VIIIs 479

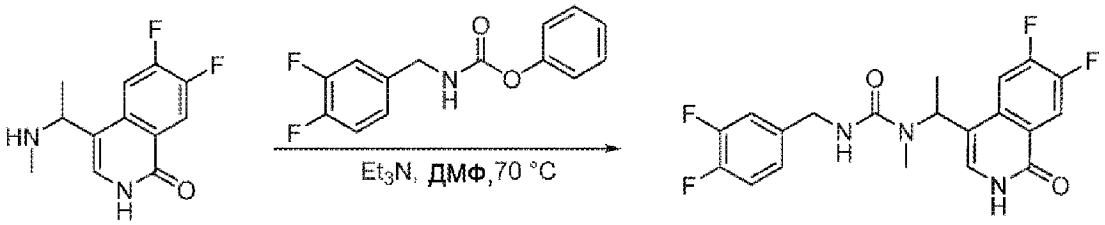
Диастереомерную 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и (S)-(1-изоцианатоэтил)бензола. Диастереомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ,80% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина - Диастереомер I**.** ЖХМС: m/z найдено 386,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,71 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,57 (шс, 1H), 8,05-8,10 (м, 1H), 7,53-7,59 (м,

1H), 7,17-7,29 (м, 5H), 7,13 (с, 1H), 6,57 (шд, 1H), 5,65-5,70 (м, 1H), 4,92-4,99 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,41 (д, 3H), 1,35 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,21 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина - Диастереомер II (**Соединение 479**), ЖХМС: m/z найдено 386,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,80 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,59 (шс, 1H), 8,07-8,12 (м, 1H), 7,74-7,79 (м, 1H), 7,29-7,38 (м, 4H), 7,19-7,22 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,57 (шд, 1H), 5,66-5,71 (м, 1H), 4,95-5,01 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,38 (д, 3H), 1,31 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,45 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевина (Соединения 476 и 477)



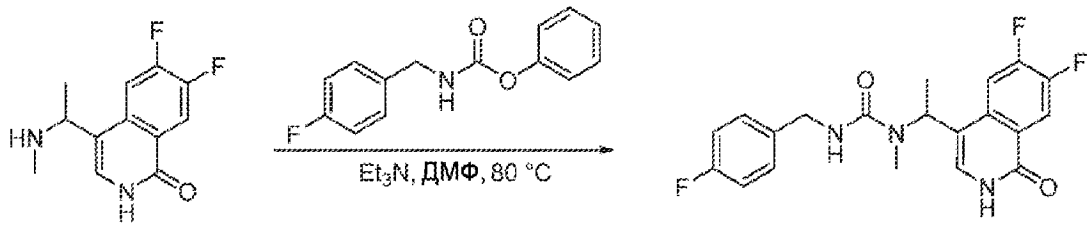
VIIIs 476 & 477

Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и фенил (3,4-дифторбензил)карбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ,80% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 476**), ЖХМС: m/z найдено 408,3 $[M+H]^+$, RT 3,72 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (шс, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,05-7,12 (м, 1H), 7,03 (шт, 1H), 5,68-5,74 (м, 1H), 4,36-4,41 (м, 1H), 4,16-4,21 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,35 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,47 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 477**), ЖХМС: m/z найдено 408,3 $[M+H]^+$, RT 3,71 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (шс, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,05-7,12 (м, 1H), 7,03 (шт, 1H), 5,68-5,74 (м, 1H), 4,36-4,41 (м, 1H), 4,16-4,21 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,35 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,13 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевина (Соединение 478)



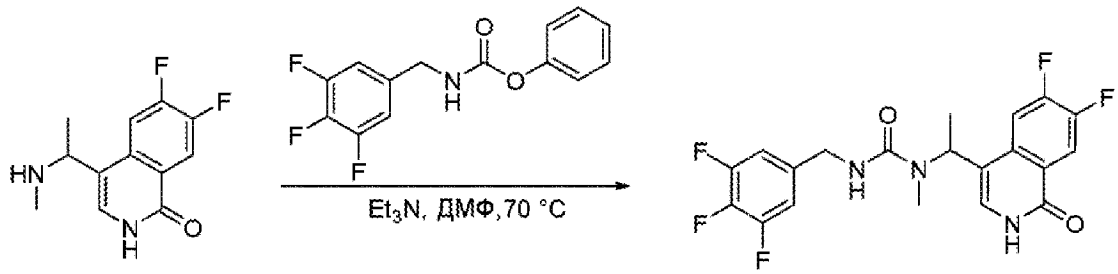
VIIIs 478

Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и фенил (4-фторбензил)карбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ,80% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 478**), ЖХМС: m/z найдено 390,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,58 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (шс, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 7,70-7,76 (м, 1H), 7,28-7,32 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 6,99 (шт, 1H), 5,70-5,75 (м, 1H), 4,36-4,41 (м, 1H), 4,18-4,24 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,35 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,71 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01,(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 479**), ЖХМС: m/z найдено 390,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,58 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (шс, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 7,70-7,76 (м, 1H), 7,28-7,32 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 6,99 (шт, 1H), 5,70-5,75 (м, 1H), 4,36-4,41 (м, 1H), 4,18-4,24 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,35 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,49 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01,(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевина (Соединения 481 и 482)



VIIIs 481 & 482

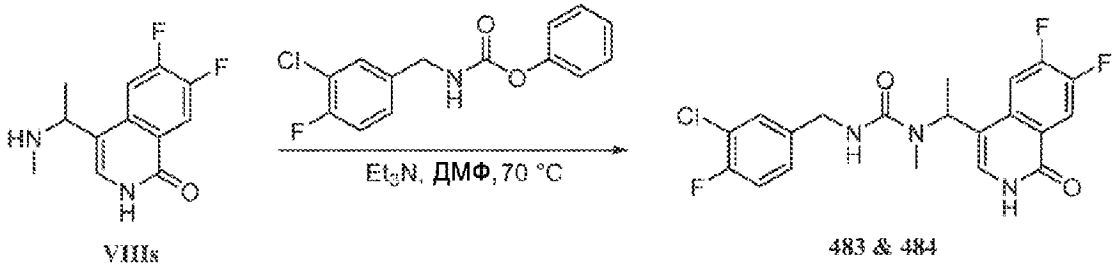
Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и фенил (3,4,5-трифторбензил)карбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01(250×30 мм) 5 μ,80% CO_2/MeOH, Скорость потока 60 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-

трифторбензил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 481**), ЖХМС: m/z найдено 426,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,90 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,57 (шс, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,12-7,16 (м, 3H), 7,06 (шт, 1H), 5,68-5,73 (м, 1H), 4,36-4,42 (м, 1H), 4,13-4,19 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,36 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,16 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01,(4,6×250 мм) 3,5 мкм, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 482**), ЖХМС: m/z найдено 426,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,91 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,57 (шс, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,12-7,16 (м, 3H), 7,06 (шт, 1H), 5,68-5,73 (м, 1H), 4,36-4,42 (м, 1H), 4,13-4,19 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,36 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,01 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01,(4,6×250 мм) 3,5 мкм, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторбензил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 483 и 484)



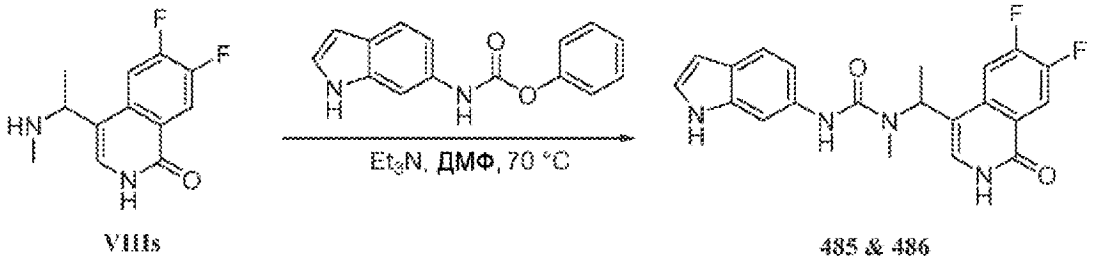
VIIIs 483 & 484

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и фенил 3-хлор-4-фторбензилкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01(250×30 мм) 5 μ,70% CO_2/MeOH, Скорость потока 60 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторбензил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 483**), ЖХМС: m/z найдено 424,2/426,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,99 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,03 (шт, 1H), 5,69-5,74 (м, 1H), 4,35-4,41 (м, 1H), 4,17-4,22 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,35 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,33 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01,(4,6×250 мм) 3,5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторбензил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 484**), ЖХМС: m/z найдено 424,2/426,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,99 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,06-8,11 (м, 1H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,03 (шт, 1H), 5,69-5,74 (м, 1H), 4,35-4,41 (м, 1H), 4,17-4,22 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,35 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,00 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01,(4,6×250 мм) 3,5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевина (Соединения 485 и 486)



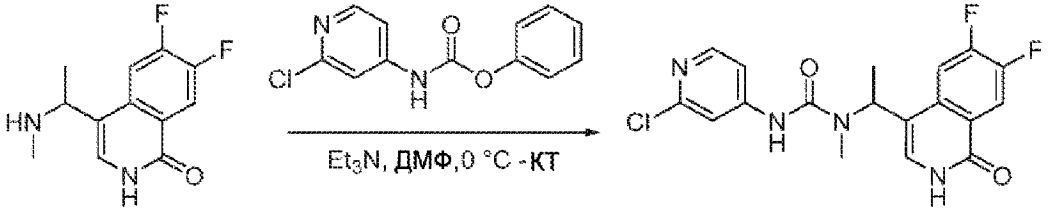
VIIIs 485 & 486

Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и фенил 1H-индол-6-илкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC(250×30 мм) 5 μ,50% CO_2/MeOH, Скорость потока 60 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 485**), ЖХМС: m/z найдено 397,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,37 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (шс, 1H), 10,93 (с, 1H), 8,08-8,13 (м, 2H), 7,83-7,88 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,21-7,23 (м, 2H), 7,03-7,06 (м, 1H), 6,33 (шс, 1H), 5,81-5,86 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,30 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 486**), ЖХМС: m/z найдено 397,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,37 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (шс, 1H), 10,93 (с, 1H), 8,08-8,13 (м, 2H), 7,83-7,88 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,21-7,23 (м, 2H), 7,03-7,06 (м, 1H), 6,33 (шс, 1H), 5,81-5,86 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,21 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 418 и 419)



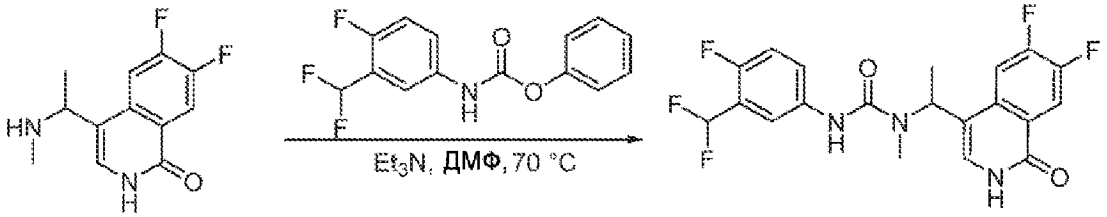
VIIIs 418 & 419

Рацемическую 3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**) и фенил 2-хлорпиридин-4-илкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2(250×30 мм) 5 μ,50% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 418**), ЖХМС: m/z найдено 393,2/395,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,22 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,60 (шс, 1Н), 9,11 (шс, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,09-8,14 (м, 1Н), 7,73-7,74 (м, 1Н), 7,63-7,68 (м, 1Н), 7,53-7,55 (м, 1Н), 7,24 (с, 1Н), 5,74-5,79 (м, 1Н), 2,63 (с, 3Н), 1,44 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,82 мин, Колонка: ChiralcelOZ-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 419**), ЖХМС: m/z найдено 393,2/395,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,22 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,60 (шс, 1Н), 9,11 (шс, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,09-8,14 (м, 1Н), 7,73-7,74 (м, 1Н), 7,63-7,68 (м, 1Н), 7,53-7,55 (м, 1Н), 7,24 (с, 1Н), 5,74-5,79 (м, 1Н), 2,63 (с, 3Н), 1,44 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,06 мин, Колонка: ChiralcelOZ-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 501 и 502)



VIIIs 501 & 502

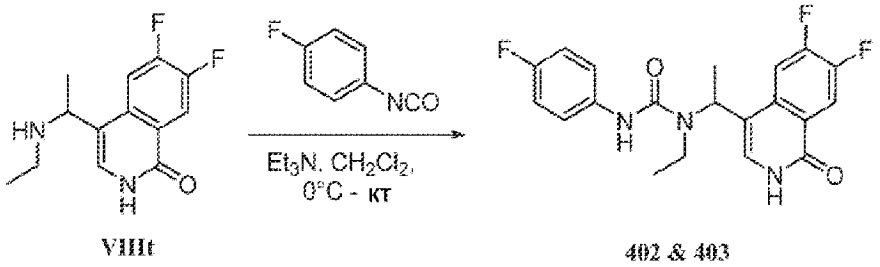
Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIs**) и 3-(дифторметил)-4-фторфенилкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 501**), ЖХМС: m/z найдено 426,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,07 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1Н), 8,53 (шс, 1Н), 8,08-8,13 (м, 1Н), 7,83-7,86 (м, 1Н), 7,69-7,76 (м, 2Н), 7,06-7,34 (м, 3Н), 5,76-5,82 (м, 1Н), 2,61 (с, 3Н), 1,43 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,03 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 502**), ЖХМС: m/z найдено 426,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,07 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1Н), 8,53 (шс, 1Н), 8,08-8,13 (м, 1Н), 7,83-7,86 (м, 1Н), 7,69-7,76 (м, 2Н), 7,06-7,34 (м, 3Н), 5,76-5,82 (м, 1Н), 2,61 (с, 3Н), 1,43 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,86 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-

фторфенил)мочевина (Соединения 402 и 403)

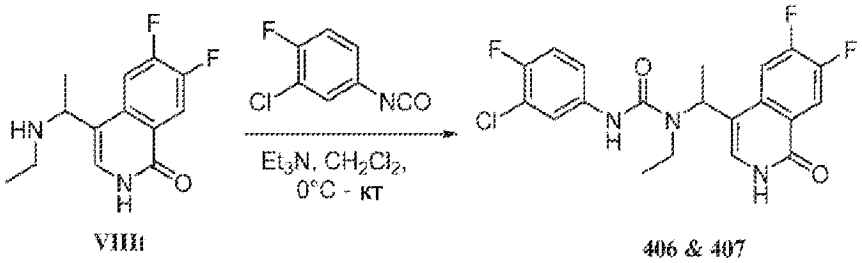


Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIt**) и 4-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 85% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 402**), ЖХМС: m/z найдено 390,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,86 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,24 (шс, 1H), 8,08-8,11 (м, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 5,79-5,83 (м, 1H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,07-3,15 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,47 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 403**), ЖХМС: m/z найдено 390,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,86 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,24 (шс, 1H), 8,08-8,11 (м, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 5,79-5,83 (м, 1H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,07-3,15 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,72 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевина (Соединения 406 и 407)



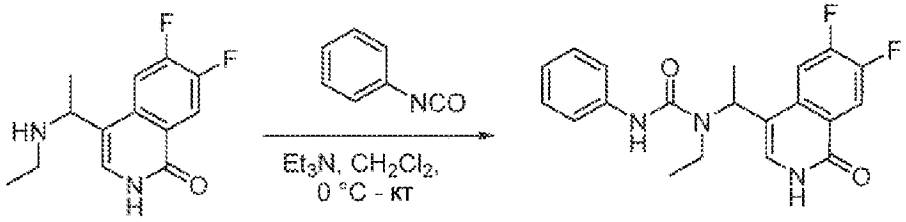
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIt**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-

ил)этил)-1-этилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 406**), ЖХМС: m/z найдено 424,2/426,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,53 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 1H), 8,38 (шс, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,71-7,77 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,28-7,35 (м, 2H), 5,78-5,81 (м, 1H), 3,21-3,31 (м, 1H), 3,06-3,18 (м, 1H), 1,45 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,74 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 407**), ЖХМС: m/z найдено 424,2/426,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,53 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 1H), 8,38 (шс, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,71-7,77 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,28-7,35 (м, 2H), 5,78-5,81 (м, 1H), 3,21-3,31 (м, 1H), 3,06-3,18 (м, 1H), 1,45 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,33 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевина (Соединения 404 и 405)



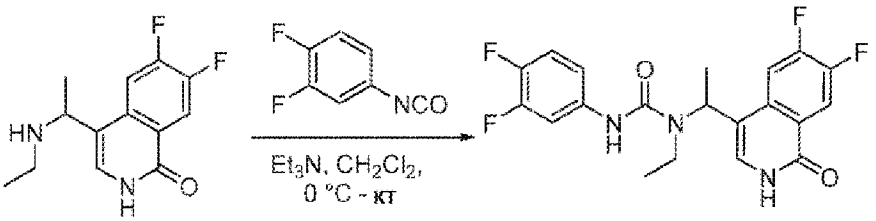
VIIIt 404 & 405

Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIt**) и фенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 404**), ЖХМС: m/z найдено 372,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,74 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 8,18 (шс, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,78-7,83 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 2H), 7,25-7,29 (м, 3H), 6,96-7,00 (м, 1H), 5,80-5,84 (м, 1H), 3,23-3,30 (м, 1H), 3,07-3,15 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 0,68 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,48 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 405**), ЖХМС: m/z найдено 372,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,74 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 8,18 (шс, 1H), 8,08-8,13 (м, 1H), 7,78-7,83 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 2H), 7,25-7,29 (м, 3H), 6,96-7,00 (м, 1H), 5,80-5,84 (м, 1H), 3,23-3,30 (м, 1H), 3,07-3,15 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 0,68 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,44 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевина (Соединения 422 и 423)



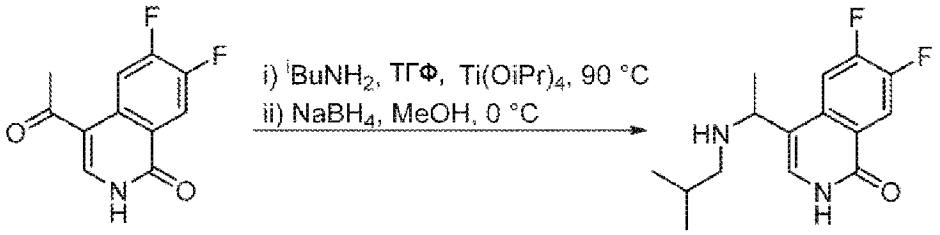
VIIIt 422 & 423

Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIt**) и 3,4-дифторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 422**), ЖХМС: m/z найдено 408,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,26 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 1H), 8,39 (шс, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 7,67-7,77 (м, 2H), 7,28-7,37 (м, 3H), 5,77-5,83 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 1H), 3,08-3,14 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,07 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 423**), ЖХМС: m/z найдено 408,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,26 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 1H), 8,39 (шс, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 7,67-7,77 (м, 2H), 7,28-7,37 (м, 3H), 5,77-5,83 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 1H), 3,08-3,14 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,02 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

6,7-дифтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIu)

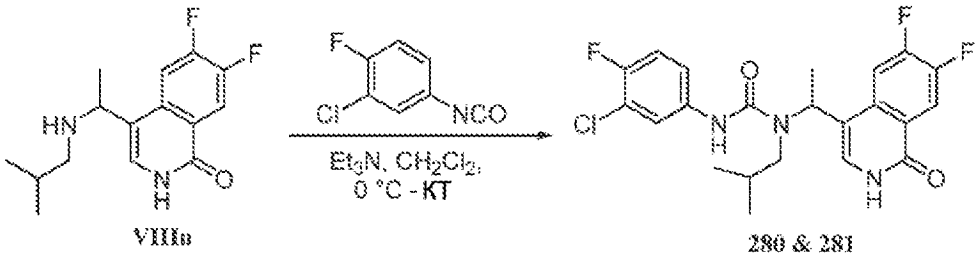


XXd VIIIu

К раствору 0,4 г (1,8 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXd**) в 4 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,34 мл (3,58 ммоль, 2,0 экв.) изобутиламина, затем 4 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь доводят при комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. После разбавления 3 мл метанола, добавляют 0,20 г (5,4 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин, и перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют 40 мл воды и экстрагируют 50 мл

этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4) и растворитель удаляют в вакууме с получением 420 мг 6,7-дифтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIu**). ЖХМС: m/z найдено 281,10 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина (Соединения 280 и 281)

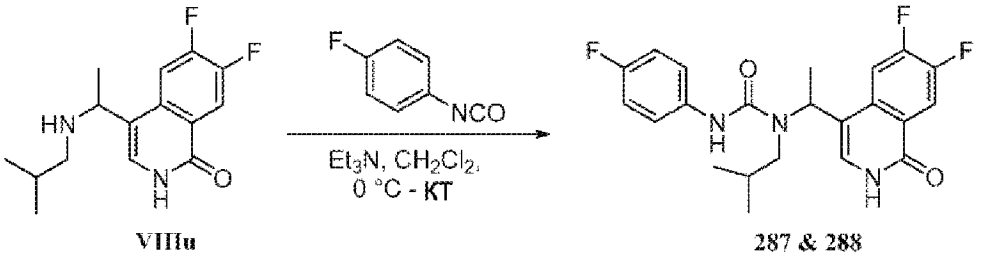


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIu**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 90% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 280**), ЖХМС: m/z найдено 452,1/454,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,15 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 7,84-7,89 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,78-5,81 (м, 1H), 3,02-3,08 (м, 1H), 2,82-2,88 (м, 1H), 1,46 (д, 3H), 1,33-1,40 (м, 1H), 0,63 (д, 3H), 0,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,33 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 281**), ЖХМС: m/z найдено 452,1/454,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,19 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 7,84-7,89 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,78-5,81 (м, 1H), 3,02-3,08 (м, 1H), 2,82-2,88 (м, 1H), 1,46 (д, 3H), 1,33-1,40 (м, 1H), 0,63 (д, 3H), 0,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=9,10 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина (Соединения 287 и 288)



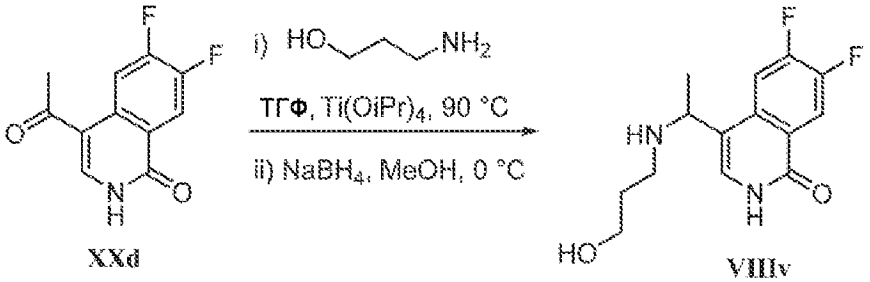
Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-

фторфенил)-1-изобутилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIu**) и 4-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×30 мм) 5 μ, 85% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 287**), ЖХМС: m/z найдено 418,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,59 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 7,89-7,94 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 5,79-5,83 (м, 1H), 3,03-3,09 (м, 1H), 2,80-2,86 (м, 1H), 1,45 (д, 3H), 1,33-1,39 (м, 1H), 0,64 (д, 3H), 0,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,36 мин, Колонка: Lux Cellulose-2,(4,6×150 мм) 5 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

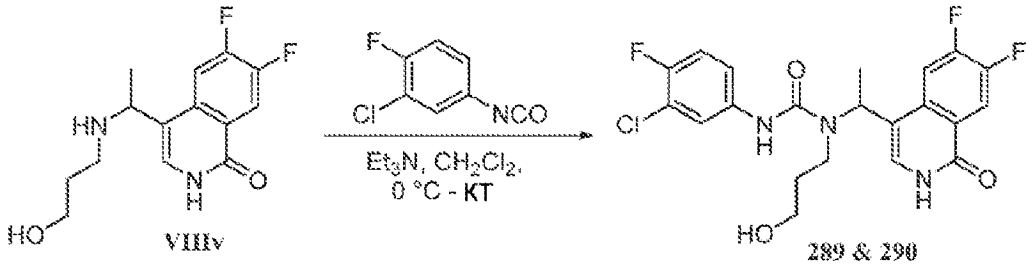
1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 288**), ЖХМС: m/z найдено 418,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,59 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 7,89-7,94 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 5,79-5,83 (м, 1H), 3,03-3,09 (м, 1H), 2,80-2,86 (м, 1H), 1,45 (д, 3H), 1,33-1,39 (м, 1H), 0,64 (д, 3H), 0,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,60 мин, Колонка: Lux Cellulose-2,(4,6×150 мм) 5 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

6,7-дифтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIv)



К раствору 0,8 мг (3,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXd**) в 8 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,81 г (10,8 ммоль, 3,0 экв.) 3-аминопропан-1-ола, затем 8 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. После разбавления 4 мл метанола, добавляют 0,40 г (10,8 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин, и перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 50 мл этилацетата, и фильтрат экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 1,0 г 6,7-дифтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIv**). ЖХМС: m/z найдено 283,0 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина (Соединения 289 и 290)

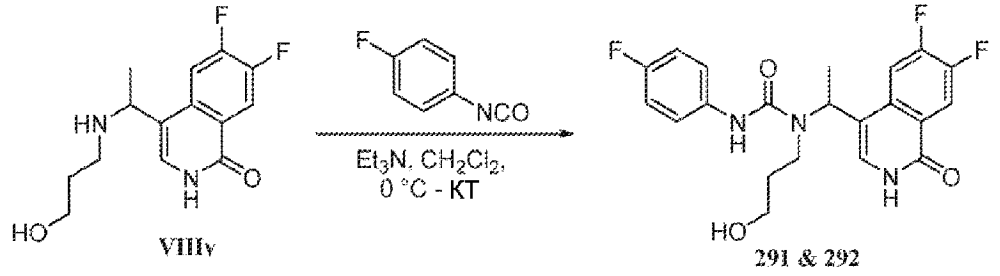


К раствору 0,5 г 6,7-дифтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIv**) в 5 мл метиленхлорида добавляют 0,54 мг (5,31 ммоль) триэтиламина, затем 0,18 г (1,06 ммоль) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученный осадок собирают фильтрацией, промывают 10 мл воды и сушат в вакууме. Твердые вещества затем растирают с 5 мл диэтилового эфира и 20 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 0,4 г (0,88 ммоль) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-001 (250×30 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 289**), ЖХМС: m/z найдено 454,1/456,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,37 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,63 (шс, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,41-7,45 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,77-5,82 (м, 1H), 4,99 (т, 1H), 3,12-3,21 (м, 4H), 1,45 (д, 3H), 1,13-1,24 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,00 мин, Колонка: (R, R) Whelk-001,(4,6×150 мм) 5 мкм, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 290**), ЖХМС: m/z найдено 454,1/456,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,37 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,63 (шс, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,41-7,45 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,77-5,82 (м, 1H), 4,99 (т, 1H), 3,12-3,21 (м, 4H), 1,45 (д, 3H), 1,13-1,24 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=8,82 мин, Колонка: (R, R) Whelk-001,(4,6×150 мм) 5 мкм, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил) мочевина (Соединения 291 и 292)



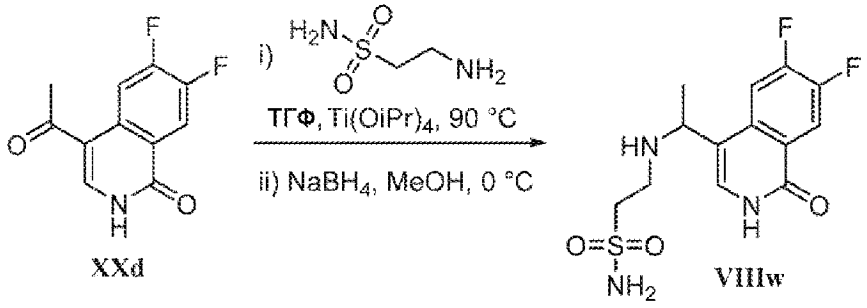
Рацемическую 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил) мочевину синтезируют по методике, описанной выше,

из 6,7-дифтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIv**) и 4-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Lux Celulose-2 (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 60 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил) мочевина - Энантиомер I (**Соединение 291**), ЖХМС: m/z найдено 420,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,71 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,09-7,15 (м, 2H), 5,78-5,84 (м, 1H), 4,95 (т, 1H), 3,11-3,22 (м, 4H), 1,45 (д, 3H), 1,14-1,24 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,72 мин, Колонка: (R, R) Whelk-001,(4,6×150 мм) 5 мкм, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил) мочевина - Энантиомер II (**Соединение 292**), ЖХМС: m/z найдено 420,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,71 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,09-7,15 (м, 2H), 5,78-5,84 (м, 1H), 4,95 (т, 1H), 3,11-3,22 (м, 4H), 1,45 (д, 3H), 1,14-1,24 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=11,79 мин, Колонка: (R, R) Whelk-001,(4,6×150 мм) 5 мкм, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

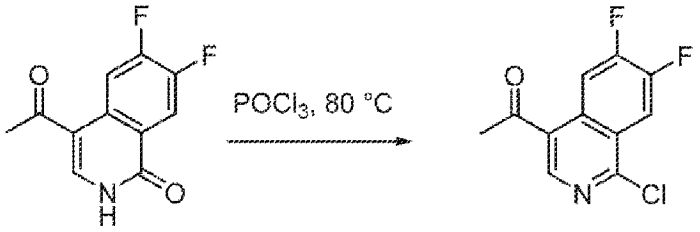
2-((1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамид (VIIIw)



XXd VIIIw

К раствору 0,5 г (2,2 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXd**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,42 мг (3,4 ммоль, 1,5 экв.) 2-аминоэтансульфонамида, затем 5 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. После разбавления 5 мл метанола, добавляют 0,17 г (4,48 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин, и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 5 мл насыщенного раствора соли и 100 мл 10% метанолом в метиленхлориде и смесь фильтруют через CELITE®. Слой промывают 40 мл 10% метанолом в метиленхлориде и слои разделяют. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают ДХСД (SiO_2, элюируя линейным градиентом 10-20% метанола/метиленхлорида) с получением 150 мг 2-((1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамида (**VIIIw**). ЖХМС: m/z найдено 332,4 $[M+H]^+$.

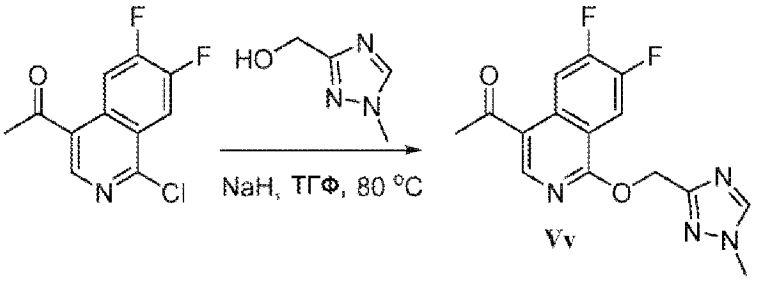
1-(1-Хлор-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этанон



XXd

Раствор 1,0 г (4,48 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXd**) в 10 мл оксихлорида фосфора нагревают при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 200 мл ледяной воды. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и промывают 20 мл охлажденной воды затем 20 мл диэтилового эфира и затем сушат в высоком вакууме с получением 0,8 г (3,32 ммоль, 86%) 1-(1-хлор-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этанона. ЖХМС: m/z найдено 242,0/244,0 $[M+H]^+$.

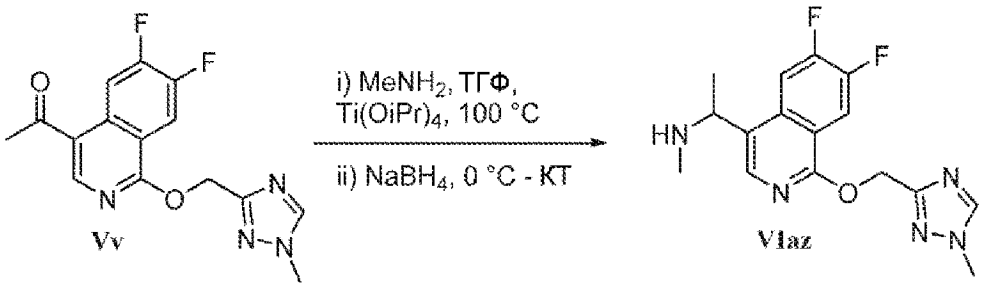
1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этанон (Vv)



Vv

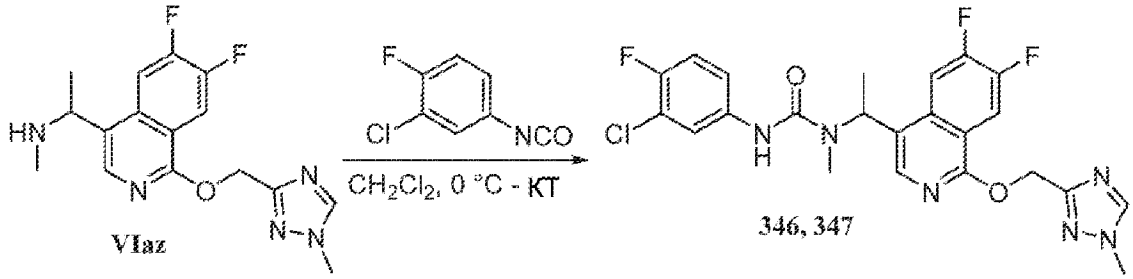
К раствору 0,56 г (4,97 ммоль, 1,5 экв.) (1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанола в 10 мл ТГФ при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,20 г (4,97 ммоль, 1,5 экв.) 60% дисперсии гидрида натрия в минеральном масле. Смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин и добавляют раствор 0,8 г (3,31 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-хлор-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этанона в 2 мл ТГФ. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь затем гасят 20 мл ледяной воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (REVELERIS® SiO_2 колонка, элюируя линейным градиентом 0-6% метанол /метиленхлорид) с получением 0,32 г (1,01 ммоль, 30%) 1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этанона (**Vv**). ЖХМС: m/z найдено 319,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,13 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,94 (с, 1H), 8-87-8,93 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,07-8,12 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,71 (с, 3H).

1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)-N-метилэтанамин (VIaz)



К раствору 0,1 г (0,31 ммоль, 1,0 экв.) 1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этанона (**Vv**) в 2 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 1,0 мл (2,0 ммоль, 6,5 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ, затем 1 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,024 г (0,63 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 10 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 10 мл 20% метанолом в метиленхлориде и фильтрат экстрагируют 3×50 мл 20% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,15 г неочищенного 1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)-N-метилэтанамина (**VIaz**). ЖХМС: m/z найдено 334,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,23 мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси) изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 346 и 347)



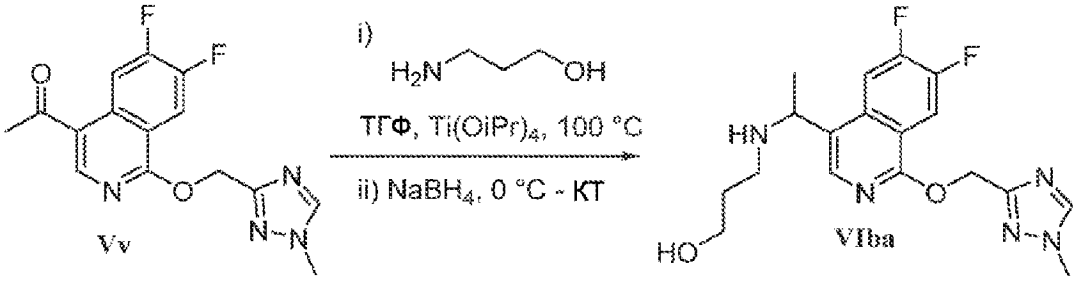
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси) изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)-N-метилэтанамина (**VIaz**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5 μ, 65% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 346**). ЖХМС: m/z найдено 505,2/507,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,05 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48-8,50 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,00-8,05 (м, 2H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,04-6,09 (м, 1H), 5,52-5,59 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,58 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,45 мин, Chiralpak IC-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60%

CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

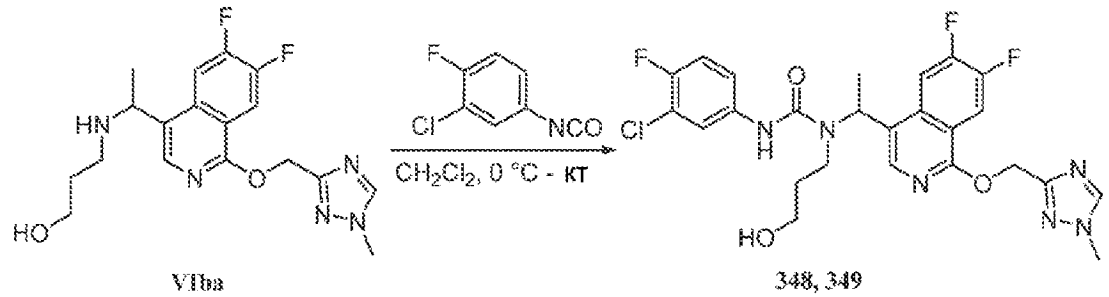
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 347**). ЖХМС: m/z найдено 505,2/507,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,05 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48-8,50 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,00-8,05 (м, 2H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,04-6,09 (м, 1H), 5,52-5,59 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,58 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,62 мин, Chiralpak IC-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-((1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)амино) пропан-1-ол (VIba)



К раствору 0,2 г (0,63 ммоль, 1,0 экв.) 1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этанона (**Vv**) в 2 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 0,07 г (0,94 ммоль, 1,5 экв.) 3-аминопропан-1-ола, затем 2 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,05 г (1,25 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 5 мл воды и 20 мл 10% метанолом в метиленхлориде и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 20 мл 10% метанолом в метиленхлориде и слои разделяют. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,2 г неочищенного 3-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этиламино)пропан-1-ола (**VIba**). ЖХМС: m/z найдено 378,3 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси) изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина (Соединения 348 и 349)



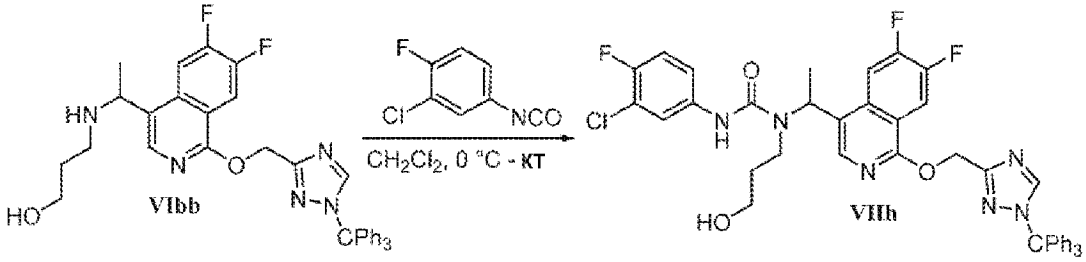
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-

триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 3-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этиламино)пропан-1-ола (**VIba**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5 μ, 70% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 348**). ЖХМС: m/z найдено 549,2/515,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,91 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,74 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93-8,05 (м, 2H), 7,76-7,78 (м, 1H), 7,42-7,45 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,08-6,10 (м, 1H), 5,50-5,60 (м, 2H), 5,02 (шс, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,13-3,17 (м, 4H), 1,60 (д, 3H), 1,01-1,06 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,83 мин, Chiralpak IC-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

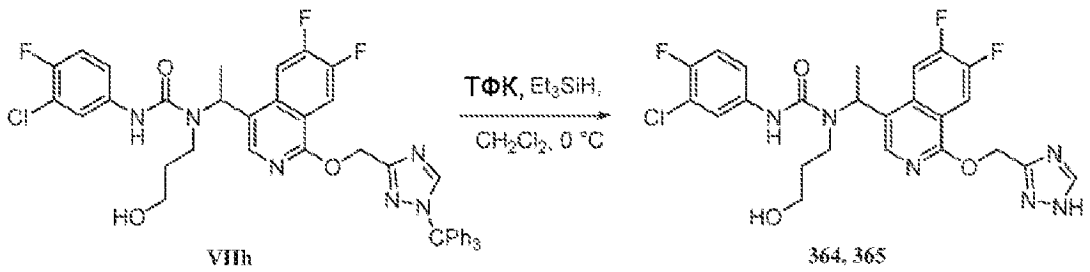
3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 349**). ЖХМС: m/z найдено 549,2/515,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,91 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,74 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93-8,05 (м, 2H), 7,76-7,78 (м, 1H), 7,42-7,45 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,08-6,10 (м, 1H), 5,50-5,60 (м, 2H), 5,02 (шс, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,13-3,17 (м, 4H), 1,60 (д, 3H), 1,01-1,06 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,06 мин, Chiralpak IC-3 (150×4,6 мм), 3 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси) изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина (VIIh)



Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевину (**VIIh**) синтезируют по методике, описанной выше, из 3-(1-(6,7-дифтор-1-((1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этиламино)пропан-1-ола (**VIbb**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 777,5/779,5 $[M+H]^+$.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина (Соединения 364 и 365)



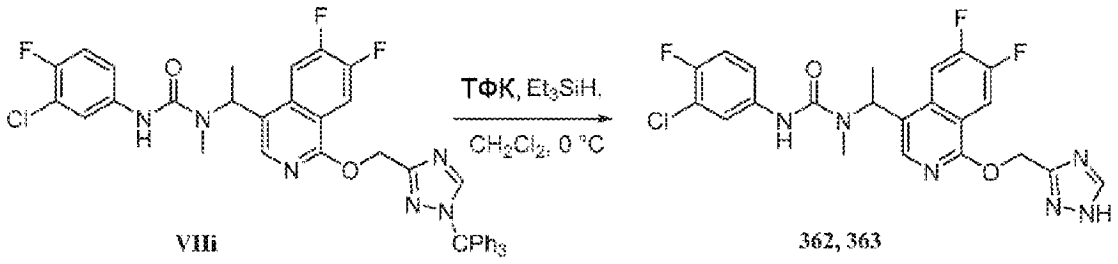
VIIh 364, 365

К раствору 0,6 г (0,77 ммоль, 1,0 экв.) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины (**VIIh**) в 6 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 0,09 г (0,77 ммоль, 1,0 экв.) трифторуксусной кислоты, затем 0,27 г (2,32 ммоль, 3,0 экв.) триэтилсилана, и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Смесь подщелачивают 3 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия до pH~9 и экстрагируют 3×50 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 60 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-5% метанолом в метиленхлориде) с получением 0,3 г (0,56 ммоль, 72%) рацемической 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 535,1/537,1 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (30×250 мм) 5 μ, 60% CO_2:MeOH, скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 364**). ЖХМС: m/z найдено 535,3/537,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,66 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,06 (шс, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,16-8,20 (м, 2H), 7,93-7,98 (м, 1H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 6,08-6,10 (м, 1H), 5,59-5,68 (м, 2H), 5,02 (шс, 1H), 3,09-3,16 (м, 4H), 1,61 (д, 3H), 1,01-1,10 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,20 мин, (R, R)-Whelk-01 (150×4,6 мм), 3,5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=4,0 мл/мин.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 365**). ЖХМС: m/z найдено 535,3/537,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,66 мин (Способ: A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,06 (шс, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,16-8,20 (м, 2H), 7,93-7,98 (м, 1H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 6,08-6,10 (м, 1H), 5,59-5,68 (м, 2H), 5,02 (шс, 1H), 3,09-3,16 (м, 4H), 1,61 (д, 3H), 1,01-1,10 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,78 мин, (R, R)-Whelk-01 (150×4,6 мм), 3,5 μ, 60% CO_2:MeOH, Скорость потока=4,0 мл/мин.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 362 и 363)



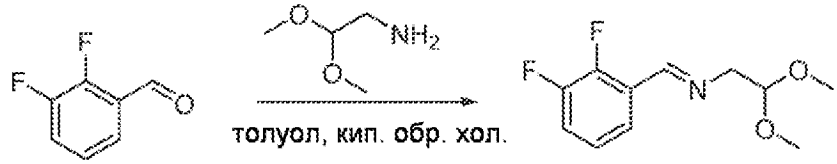
Рацемическую 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины (**VIIi**) и трифторуксусной кислоты/триэтилсилана. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (30×250 мм) 5 μ, 65% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 362**). ЖХМС: m/z найдено 491,2/493,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,77 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,0 (шс, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,15-8,21 (м, 2H), 8,00-8,05 (м, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,04-6,10 (м, 1H), 5,60-5,67 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,58 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,84 мин, (R, R)-Whelk-01 (150×4,6 мм), 3,5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=4,0 мл/мин.

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 363**). ЖХМС: m/z найдено 491,2/493,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,77 мин (Способ: А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,0 (шс, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,15-8,21 (м, 2H), 8,00-8,05 (м, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,04-6,10 (м, 1H), 5,60-5,67 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,58 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,70 мин, (R, R)-Whelk-01 (150×4,6 мм), 3,5 μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока=4,0 мл/мин.

Синтез 6,7-дифторизохинолин*-1(2H)-*она (IIf)

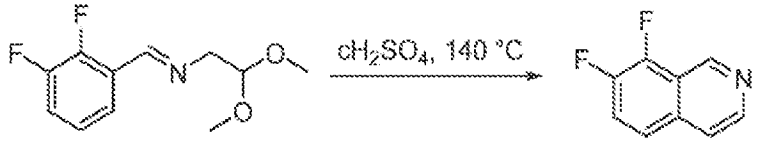
1-(2,3-дифторфенил)-N-(2,2-диметоксиэтил)метанамин



К раствору 25,0 г (176,1 ммоль, 1,0 экв.) 2,3-дифторбензальдегида в 200 мл толуола в аппарате, оборудованном ловушкой Дина-Старка, добавляют 18,5 г (176,1 ммоль, 1,0 экв.) 2,2-диметоксиэтанамина и смесь нагревают до азеотропного кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме с получением 35 г неочищенного (E)-1-(2,3-дифторфенил)-N-(2,2-диметоксиэтил)метанамина, который применяют без дальнейшей очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$):δ 8,57 (с, 1H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,18-7,25 (м, 1H), 7,07-

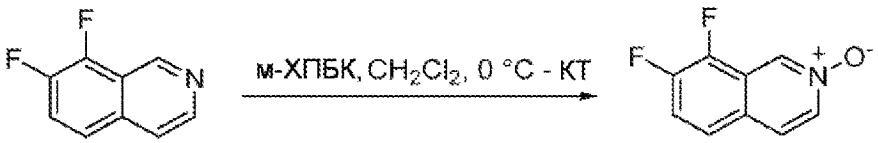
7,13 (м, 1H), 4,69 (т, 1H), 3,81 (д, 2H), 3,43 (с, 6H).

7,8-дифторизохинолин



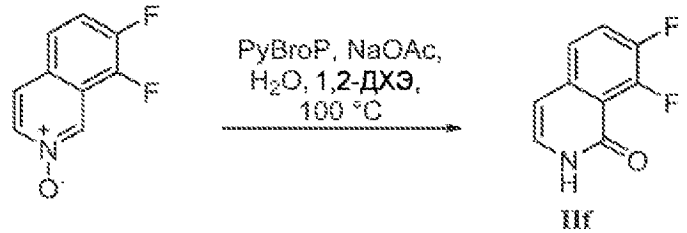
Смесь 35,0 г (152,8 ммоль, 1,0 экв.) (E)-1-(2,3-дифторфенил)-N-(2,2-диметоксиэтил)метанамина и 250 мл охлажденной конц. H_2SO_4 перемешивают при 140°C в течение 30 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры и медленно выливают в 600 мл ледяной воды. Смесь затем фильтруют через CELITE® и слой промывают 100 мл воды. Фильтрат промывают 2×500 мл метиленхлорида и водный слой подщелачивают 500 мл 10 М водного раствора гидроксида натрия и экстрагируют 3×500 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 5,0 г (30,30 ммоль, 17%) 7,8-дифторизохинолина. ЖХМС: m/z найдено 166,0 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 9,51 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 7,89-7,97 (м, 3H).

7,8-дифторизохинолин 2-оксид



К перемешиваемому раствору 5,0 г (30,3 ммоль, 1,0 экв.) 7,8-дифторизохинолина в 100 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 10,4 г (60,6 ммоль, 2,0 экв.) *м*-хлорпероксибензойной кислоты порциями в течение приблизительно 15 мин. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 7 ч. Реакционную смесь повторно охлаждают до 0°C и гасят добавлением 200 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагируют 3×200 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 2×100 мл *н*-пентана, фильтруют и сушат в высоком вакууме с получением 4,5 г (24,8 ммоль, 90%) 7,8-дифторизохинолина 2-оксида. ЖХМС: m/z найдено 181,9 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,89 (с, 1H), 8,21-8,24 (м, 1H), 8,03-8,06 (м, 1H), 7,87-7,90 (м, 1H), 7,68-7,76 (м, 1H).

7,8-дифторизохинолин-1(2H)-он (IIf)



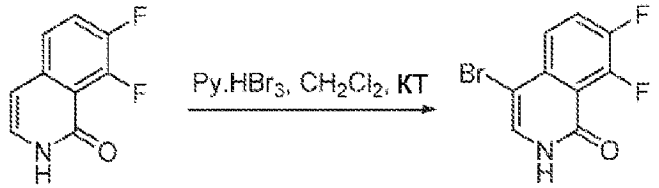
IIf

К суспензии 2,5 г (13,8 ммоль, 1,0 экв.) 7,8-дифторизохинолина 2-оксида в 25 мл

1,2-дихлорэтана добавляют 3,4 г (41,4 ммоль, 3,0 экв.) ацетата натрия, затем 12,9 г (27,6 ммоль, 2,0 экв.) гексафторфосфата бромтрипирролидинофосфония (PyBroP) и 3,7 мл (207,2 ммоль, 15 экв.) воды и смесь нагревают при 100°C в течение 12 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 30 мл метиленхлорида и 50 мл воды. Полученную суспензию фильтруют и твердое вещество растворяют в 200 мл 50% метанолом в метиленхлориде, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 1,3 г (7,2 ммоль, 52%) 7,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIf**). ЖХМС: m/z найдено 182,1 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,34 (шс, 1H), 7,74-7,82 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,14-7,17 (м, 1H), 6,53-6,54 (м, 1H).

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом..

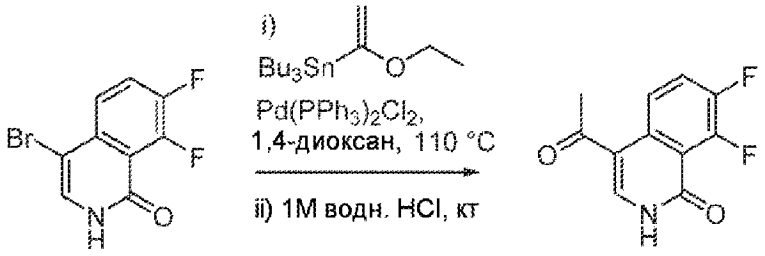
4-Бром-7,8-дифторизохинолин-1(2H)-он (IIIf)



IIf **IIIf**

К суспензии 3,8 г (21,0 ммоль, 1,0 экв.) 7,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIf**) в 10 мл метиленхлорида добавляют 5,26 г (16,6 ммоль, 0,8 экв.) пербромида бромида пиридиния и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь затем гасят добавлением 100 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток суспендируют в 150 мл воды, фильтруют и твердые вещества промывают 60 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 4,0 г (15,38 ммоль, 93%) 4-бром-7,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIIf**). ЖХМС: m/z найдено 260,0/262,0 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,67 (шс, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H), 7,57-7,63 (м, 2H).

4-Ацетил-7,8-дифторизохинолин-1(2H)-он (XXf)



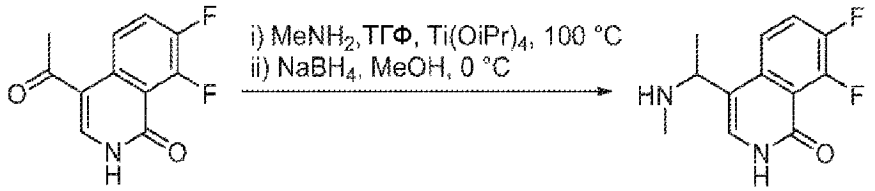
IIIf **XXf**

К раствору 3,0 г (11,58 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-7,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIIf**) в 30 мл 1,4-диоксана добавляют 10,48 г (28,95 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)станнана. Смесь продувают газообразным азотом в течение 5 мин и добавляют 0,81 г (1,15 ммоль, 0,1 экв.) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и затем нагревают до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 30 мл 1 М водного HCl и перемешивание продолжают в течение еще 3 ч. Реакционную смесь затем

подщелачивают 50 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×200 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл воды, 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 60 мл *н*-пентана, фильтруют твердые вещества сушат в высоком вакууме с получением 2,3 г 4-ацетил-7,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXf**). ЖХМС: m/z найдено 224,0 $[M+H]^+$.

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом..

7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIx)

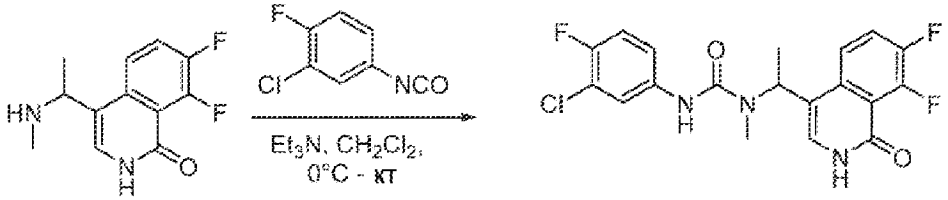


XXf VIIIx

К раствору 300 мг (1,34 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-7,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXf**) добавляют 3 мл (6 ммоль, 4,4 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ затем 1,5 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. После разбавления 3 мл метанола, добавляют 0,15 г (4,0 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин и перемешивание продолжают в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют 50 мл насыщенного раствора соли и экстрагируют 100 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4) и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,21 г 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**). ЖХМС: m/z найдено 239,1 $[M+H]^+$.

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом..

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 330 и 331)



VIIIx 330 & 331

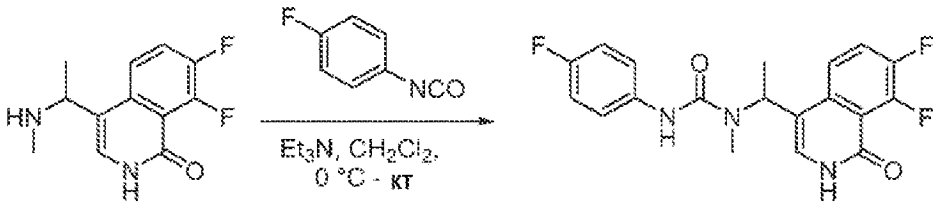
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка:

Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 330**), ЖХМС: m/z найдено 410,2/412,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,33 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,49 (шс, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,84-7,93 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,75-5,81 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,24 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 331**), ЖХМС: m/z найдено 410,2/412,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,33 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,49 (шс, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,84-7,93 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,75-5,81 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,39 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 432 и 433)



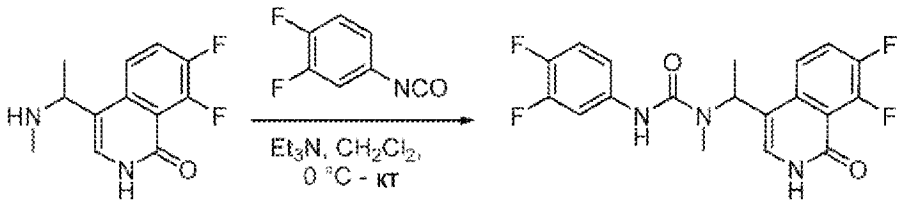
VIIIx 432 & 433

Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 4-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 432**), ЖХМС: m/z найдено 376,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,36 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,46 (шс, 1H), 8,30 (шс, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 3H), 7,14 (с, 1H), 7,06-7,11 (м, 2H), 5,76-5,82 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,40 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,58 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 433**), ЖХМС: m/z найдено 376,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,36 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,46 (шс, 1H), 8,30 (шс, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 3H), 7,14 (с, 1H), 7,06-7,11 (м, 2H), 5,76-5,82 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,40 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,72 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 434 и 435)



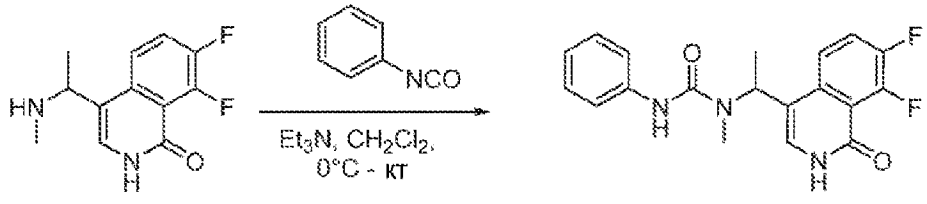
VIIIx 434 & 435

Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 3,4-дифторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 85% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 434**), ЖХМС: m/z найдено 394,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,76 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (шс, 1H), 8,47 (шс, 1H), 7,83-7,92 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,75-5,80 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,75 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 435**), ЖХМС: m/z найдено 394,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,76 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (шс, 1H), 8,47 (шс, 1H), 7,83-7,92 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,75-5,80 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,74 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевина (Соединения 436 и 437)



VIIIx 436 & 437

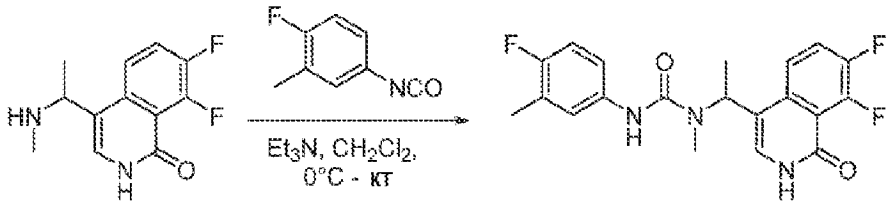
Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 436**), ЖХМС: m/z найдено 358,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,21 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,49 (шс, 1H), 8,24 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,52-7,60 (м, 3H), 7,23-7,27 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,94-6,98 (м, 1H), 5,78-

5,82 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,86 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 437**), ЖХМС: m/z найдено 358,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,21 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,49 (шс, 1H), 8,24 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,52-7,60 (м, 3H), 7,23-7,27 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,94-6,98 (м, 1H), 5,78-5,82 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,23 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевина (Соединения 440 и 441)



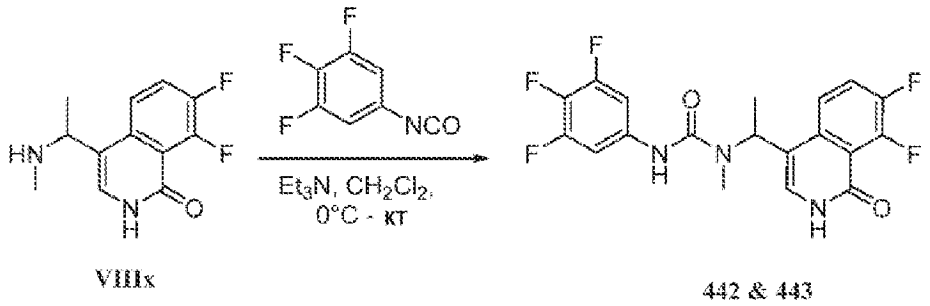
VIIIx 440 & 441

Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 1-фтор-4-изоцианато-2-метилбензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 440**), ЖХМС: m/z найдено 390,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,73 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,49 (шс, 1H), 8,21 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,53-7,56 (м, 1H), 7,43-7,45 (м, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,01 (т, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,40 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,53 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01,(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 441**), ЖХМС: m/z найдено 390,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,73 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,49 (шс, 1H), 8,21 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,53-7,56 (м, 1H), 7,43-7,45 (м, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,01 (т, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,40 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,72 мин, Колонка: (R, R) Whelk-01,(4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевина (Соединения 442 и 443)



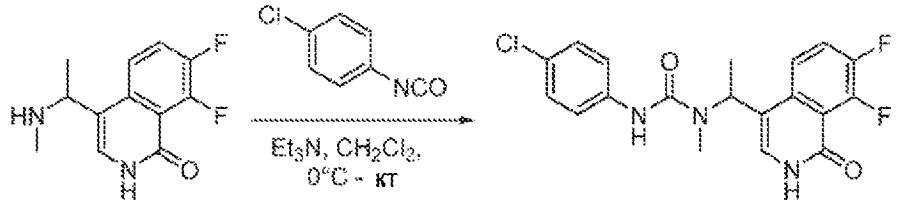
VIIIx 442 & 443

Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 1,2,3-трифтор-5-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ, 50% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 442**), ЖХМС: m/z найдено 412,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,16 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,52 (шс, 1H), 8,61 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,46-7,55 (м, 3H), 7,16 (с, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,57 (д, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=0,84 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 443**), ЖХМС: m/z найдено 412,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,16 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,52 (шс, 1H), 8,61 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,46-7,55 (м, 3H), 7,16 (с, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,57 (д, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,96 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 444 и 445)



VIIIx 444 & 445

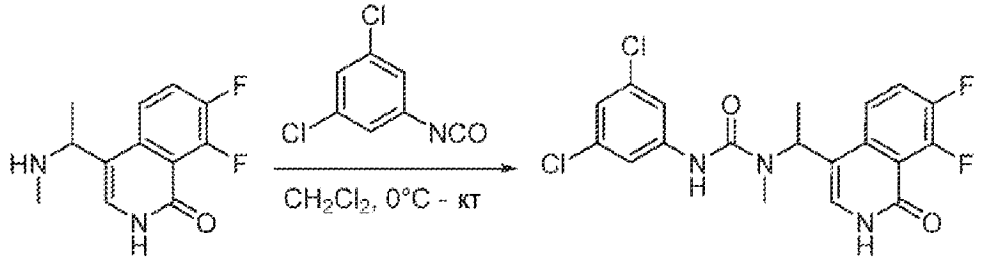
Рацемическую 3-(4-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 4-хлорфенил изоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 444**), ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,90 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,39

(шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 3H), 7,29-7,31 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 5,76-5,81 (m 1H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,62 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 445**), ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,90 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,39 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 3H), 7,29-7,31 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 5,76-5,81 (m 1H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,50 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 447 и 448)



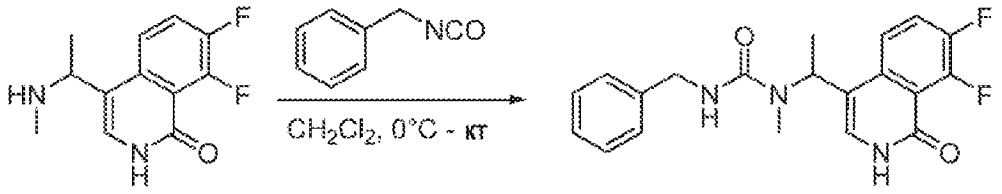
VIIIx 447 & 448

Рацемическую 3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 1,3-дихлор-5-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ,50% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 447**), ЖХМС: m/z найдено 426,2/428,2/430,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,75 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,60 (шс, 1H), 8,60 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,71 (д, 2H), 7,45-7,48 (м, 1H), 7,14-7,16 (м, 2H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,24 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 448**), ЖХМС: m/z найдено 426,2/428,2/430,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,75 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,60 (шс, 1H), 8,60 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,71 (д, 2H), 7,45-7,48 (м, 1H), 7,14-7,16 (м, 2H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,31 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-Бензил-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединение 453)



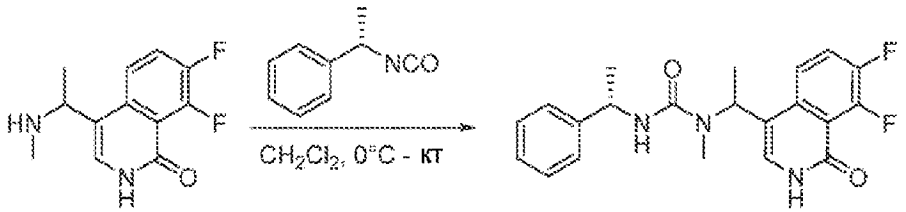
VIIIx 453

Рацемическую 3-бензил-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и (изоцианатометил)бензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ,70% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-Бензил-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (), ЖХМС: m/z найдено 372,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,12 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,45 (шс, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,54-7,57 (м, 1H), 7,21-7,34 (м, 5H), 7,08 (с, 1H), 6,92 (т, 1H), 5,71-5,76 (м, 1H), 4,33-4,39 (м, 1H), 4,24-4,30 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,34 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,28 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-Бензил-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 453**), ЖХМС: m/z найдено 372,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,11 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,45 (шс, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,54-7,57 (м, 1H), 7,21-7,34 (м, 5H), 7,08 (с, 1H), 6,92 (т, 1H), 5,71-5,76 (м, 1H), 4,33-4,39 (м, 1H), 4,24-4,30 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,34 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=8,03 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевина (Соединение 487)



VIIIx 497

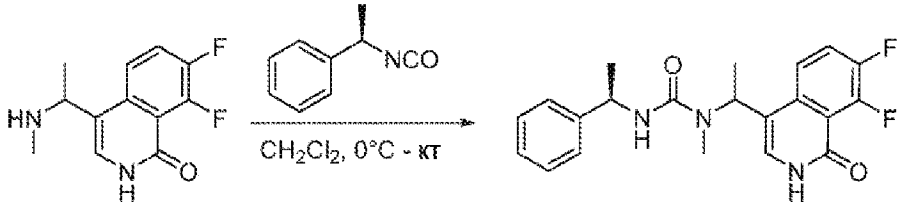
Диастереомерную 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и (S)-(1-изоцианатоэтил)бензола. Диастереомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ,65% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевина - Диастереомер I (**Соединение 487**), ЖХМС: m/z найдено 386,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,43 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 7,20-

7,44 (м, 7H), 7,06 (с, 1H), 6,53 (шд, 1H), 5,64-5,69 (м, 1H), 4,91-4,95 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,40 (д, 3H), 1,33 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,32 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевина - Диастереомер II. ЖХМС: m/z найдено 386,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,42 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 7,20-7,44 (м, 7H), 7,06 (с, 1H), 6,53 (шд, 1H), 5,64-5,69 (м, 1H), 4,91-4,95 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,40 (д, 3H), 1,33 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,90 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина (Соединение 488)



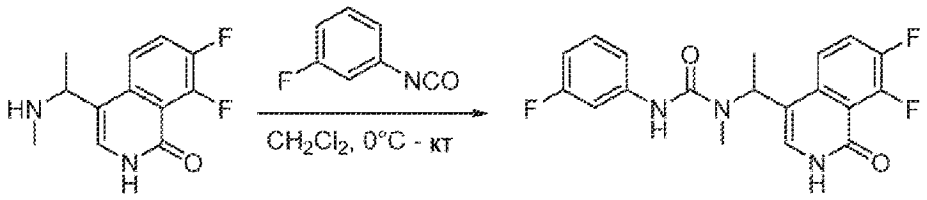
VIIIx 488

Диастереомерную 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и (R)-(1-изоцианатоэтил)бензола. Диастереомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ,60% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина - Диастереомер I. ЖХМС: m/z найдено 386,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,43 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 7,20-7,43 (м, 7H), 7,07 (с, 1H), 6,53 (шд, 1H), 5,64-5,69 (м, 1H), 4,89-4,96 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,40 (д, 3H), 1,33 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,67 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина - Диастереомер II (**Соединение 488**), ЖХМС: m/z найдено 386,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,43 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 7,20-7,43 (м, 7H), 7,07 (с, 1H), 6,53 (шд, 1H), 5,64-5,69 (м, 1H), 4,89-4,96 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,40 (д, 3H), 1,33 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,48 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 455 и 456)



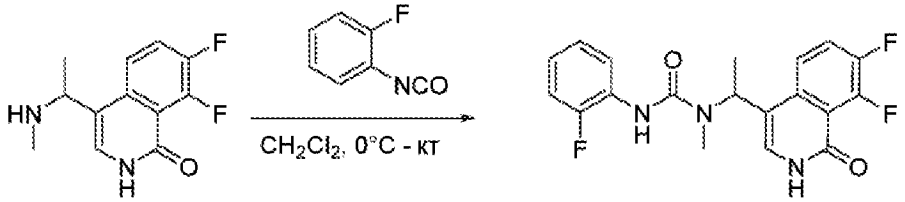
VIIIx 455 & 456

Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 1-фтор-3-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ,50% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 455**), ЖХМС: m/z найдено 376,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,52 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,45 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,23-7,34 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,74-6,79 (м, 1H), 5,76-5,82 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (с, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,05 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 456**), ЖХМС: m/z найдено 376,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,52 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,45 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,23-7,34 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,74-6,79 (м, 1H), 5,76-5,82 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (с, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,71 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединение 457)



VIIIx 457

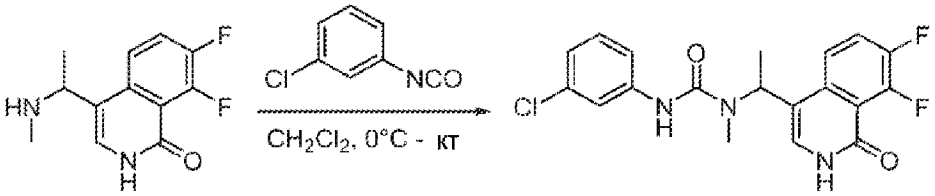
Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 2-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ,70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 376,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,14 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,06 (шс, 1H), 7,78-7,83 (м, 1H), 7,58-7,61 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,12-7,23 (м, 4H), 5,73-5,78 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,79 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3

мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 457**), ЖХМС: m/z найдено 376,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,14 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,06 (шс, 1H), 7,78-7,83 (м, 1H), 7,58-7,61 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,12-7,23 (м, 4H), 5,73-5,78 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,46 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 460 и 461)



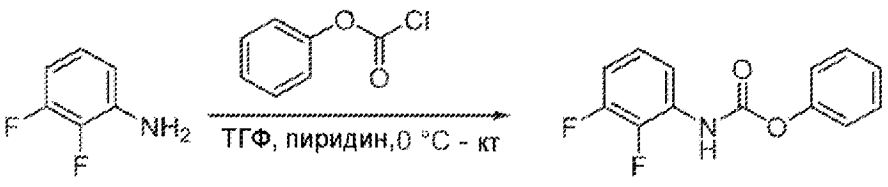
VIIIx 460 & 461

Рацемическую 3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 3-хлорфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 460**), ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,94 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,43 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,75-7,76 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,99-7,01 (м, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (с, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,24 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 461**), ЖХМС: m/z найдено 392,2/394,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,94 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,43 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,75-7,76 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,99-7,01 (м, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (с, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,50 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

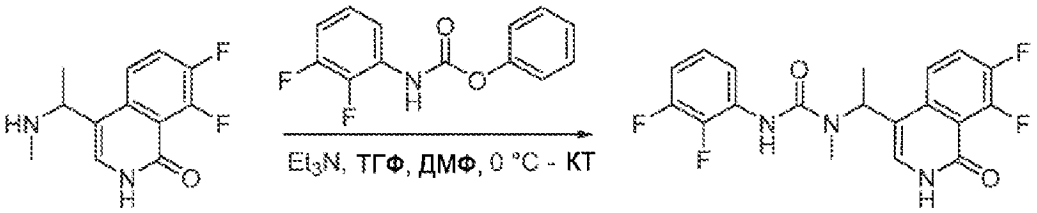
Фенил 2,3-дифторфенилкарбамат



К раствору 0,5 г (3,87 ммоль, 1,0 экв.) 2,3-дифторанилина в 5 мл ТГФ при 0°C в атмосфере азота добавляют 1,2 мл (15,49 ммоль, 4,0 экв.) пиридина, затем 0,53 мл (4,22

ммоль, 1,1 экв.) фенилхлорформиата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь затем разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (SiO_2, элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире) с получением 0,38 г (1,52 ммоль, 39%) фенил 2,3-дифторфенилкарбамата. ЖХМС: m/z найдено 250,0 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,88-7,93 (шт, 1H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,24-7,32 (м, 2H), 7,17-7,22 (м, 2H), 7,06-7,11 (м, 1H), 6,87-693 (м, 1H).

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 458 и 459)



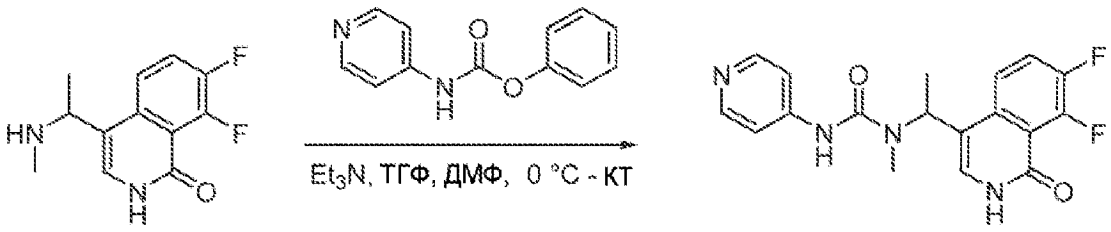
VIIIx 458 & 459

К раствору 0,12 г (0,50 ммоль, 1,0 экв.) 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) в 4 мл 3:1 *об./об.* ТГФ:ДМФ смеси при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,22 мл (1,51 ммоль, 3,0 экв.) триэтиламина, затем 0,13 г (0,50 ммоль, 1,0 экв.) фенил (2,3-дифторфенил)карбамата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают полупрепаративной ЖХВД с обращенной фазой с получением 100 мг (0,25 ммоль, 50%) рацемической 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины. ЖХМС: m/z найдено 394,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,73 мин. Диастереомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 458**), ЖХМС: m/z найдено 394,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,37 мин (Способ A); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,41 (шс, 1H), 8,47 (шс, 1H), 7,79-7,85 (м, 1H), 7,55-7,58 (м, 1H), 7,26-7,30 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 3H), 5,73-5,77 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,24 мин, Колонка: Chiralpak AD-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 459**), ЖХМС: m/z найдено 394,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,37 мин (Способ A); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,41 (шс, 1H), 8,47 (шс, 1H), 7,79-7,85 (м, 1H), 7,55-7,58 (м, 1H), 7,26-7,30 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 3H), 5,73-5,77 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,85 мин, Колонка: Chiralpak AD-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-4-ил)мочевина (Соединение 449)



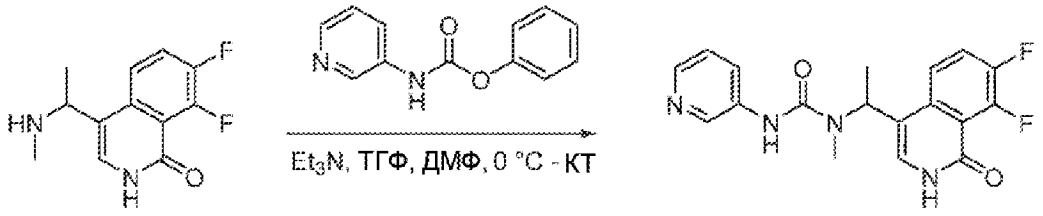
VIIIx 449

Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-4-ил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенилпиридин-4-илкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×30 мм) 5 μ, 50% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-4-ил)мочевина - Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 359,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,63 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,52 (шс, 1H), 8,69 (шс, 1H), 8,32-8,34 (м, 2H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,56-7,57 (м, 2H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,75-5,81 (м, 1H), 2,61 (д, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,04 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-4-ил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 449**), ЖХМС: m/z найдено 359,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,62 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,52 (шс, 1H), 8,69 (шс, 1H), 8,32-8,34 (м, 2H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,56-7,57 (м, 2H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,75-5,81 (м, 1H), 2,61 (д, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,03 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-3-ил)мочевина (Соединение 450)



VIIIx 450

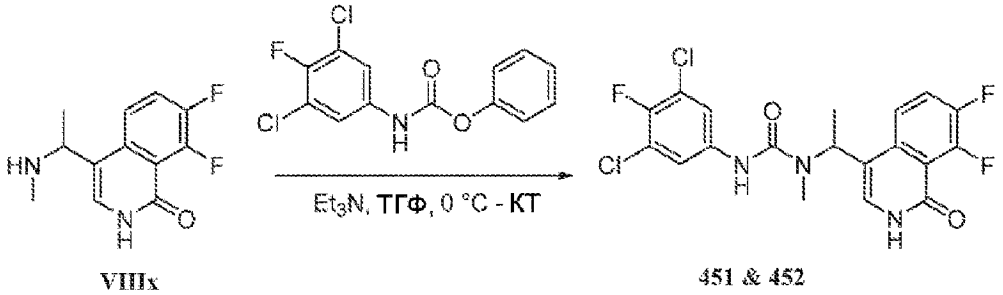
Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-3-ил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенилпиридин-3-илкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-3-ил)мочевина - Энантиомер I, ЖХМС: m/z найдено 359,2 $[M+H]^+$, ВУ=1,52 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (шс, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,17-8,18 (м, 1H), 7,94-7,97 (м, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,16 (с, 1H),

5,77-5,83 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,03 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-3-ил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 450**), ЖХМС: m/z найдено 359,2 $[M+H]^+$, ВУ=1,52 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (шс, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,17-8,18 (м, 1H), 7,94-7,97 (м, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,77-5,83 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,49 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 451 и 452)



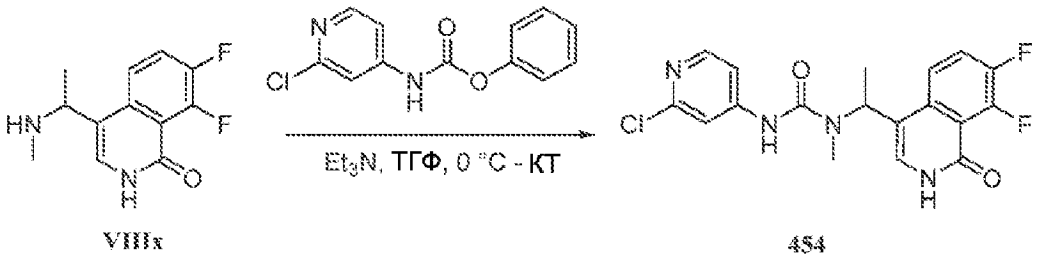
VIIIx 451 & 452

Рацемическую 3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенил 3,5-дихлор-4-фторфенилкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 451**), ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1/448,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,76 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (шс, 1H), 8,60 (шс, 1H), 7,85-7,92 (м, 1H), 7,82 (д, 2H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,69 мин, Колонка: Chiralpak IG,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 452**), ЖХМС: m/z найдено 444,1/446,1/448,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,76 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (шс, 1H), 8,60 (шс, 1H), 7,85-7,92 (м, 1H), 7,82 (д, 2H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,74-5,79 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,13 мин, Колонка: Chiralpak IG,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединение 454)



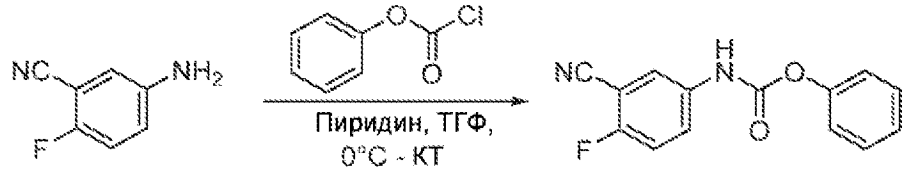
VIIIx 454

Рацемическую 3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенил 2-хлорпиридин-4-илкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 393,2/395,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,88 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,11 (шс, 2H), 8,15 (д, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,51-7,53 (м, 1H), 7,43-7,47 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,73-5,78 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,45 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 454**), ЖХМС: m/z найдено 393,2/395,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,88 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,11 (шс, 2H), 8,15 (д, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,51-7,53 (м, 1H), 7,43-7,47 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,73-5,78 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,35 мин, Колонка: Chiralpak IG-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

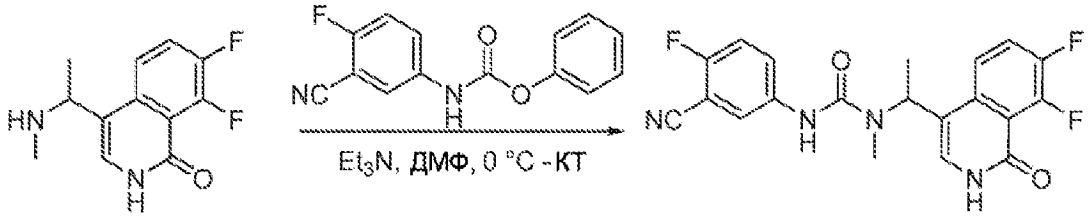
Фенил (3-циано-4-фторфенил)карбамат



К раствору 1,0 г (7,35 ммоль, 1,0 экв.) 5-амино-2-фторбензонитрила в 10 мл ТГФ при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,85 мл (11,02 ммоль, 1,5 экв.) пиридина, затем 0,8 мл (6,6 ммоль, 0,9 экв.) фенилхлорформиата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 2×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 20 мл воды, 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 10 мл воды, фильтруют полученное твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением 1,3 г (5,07 ммоль, 68%) фенил (3-циано-4-фторфенил)карбамата. ЖХМС: m/z найдено 257,10 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,78-7,82 (м, 1H), 7,63-7,66 (м, 1H), 7,41 (т, 2H), 7,23-7,30 (м, 2H), 7,18 (д, 2H), 7,01 (шс, 1H).

3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-

ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 470 и 471)



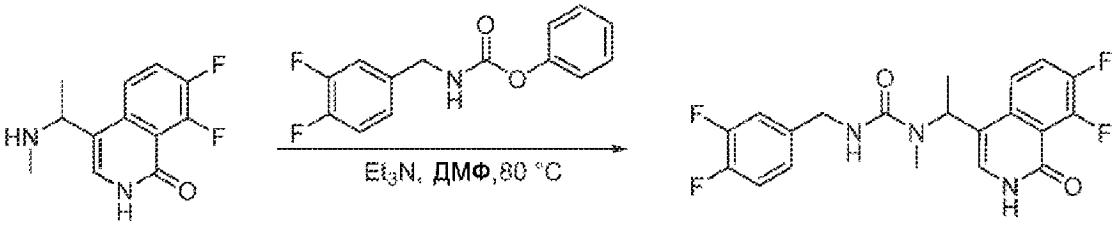
VIIIx 470 & 471

Рацемическую 3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенил (3-циано-4-фторфенил)карбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IF (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 470**), ЖХМС: m/z найдено 401,3 $[M+H]^+$, RT 3,42 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,52 (шс, 1H), 8,64 (шс, 1H), 8,05-8,07 (м, 1H), 7,83-7,92 (м, 2H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,75-5,80 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,61 мин, Колонка: Chiralpak IF,(4,6×250 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 471**), ЖХМС: m/z найдено 401,3 $[M+H]^+$, RT 3,42 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,52 (шс, 1H), 8,64 (шс, 1H), 8,05-8,07 (м, 1H), 7,83-7,92 (м, 2H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,75-5,80 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,79 мин, Колонка: Chiralpak IF,(4,6×250 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевина (Соединения 489 и 490)



VIIIx 489 & 490

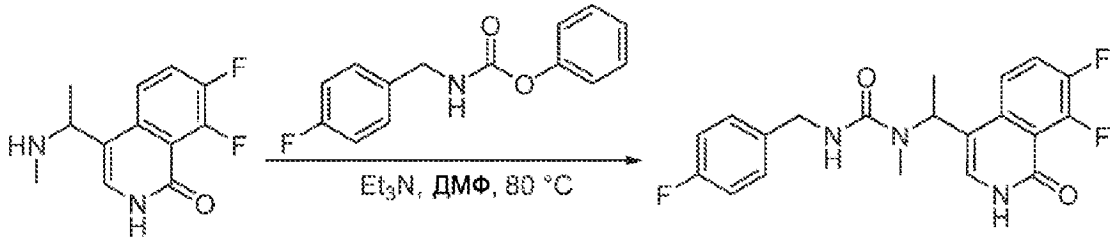
Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенил (3,4-дифторбензил)карбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 489**), ЖХМС: m/z найдено 408,2 $[M+H]^+$, RT 3,45 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,48 (шс, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H),

7,52-7,55 (м, 1H), 7,36-7,43 (м, 1H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,09-7,12 (м, 2H), 6,98 (шт, 1H), 5,75-5,70 (м, 1H), 4,30-4,36 (м, 1H), 4,20-4,26 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,34 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,41 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 490**), ЖХМС: m/z найдено 408,2 $[M+H]^+$, RT 3,45 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,48 (шс, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,36-7,43 (м, 1H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,09-7,12 (м, 2H), 6,98 (шт, 1H), 5,75-5,70 (м, 1H), 4,30-4,36 (м, 1H), 4,20-4,26 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,34 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,35 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевина (Соединения 491 и 492)



VIIIx 491 & 492

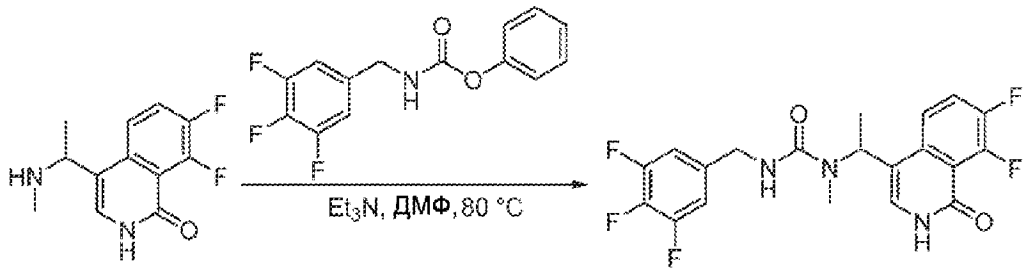
Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенил (4-фторбензил)карбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 491**), ЖХМС: m/z найдено 390,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,25 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 7,70-7,77 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,13-7,18 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,94 (шт, 1H), 5,70-5,75 (м, 1H), 4,21-4,36 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,34 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,48 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 492**), ЖХМС: m/z найдено 390,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,26 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 7,70-7,77 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,13-7,18 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,94 (шт, 1H), 5,70-5,75 (м, 1H), 4,21-4,36 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,34 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,32 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-

трифторбензил)мочевина (Соединения 493 и 494)



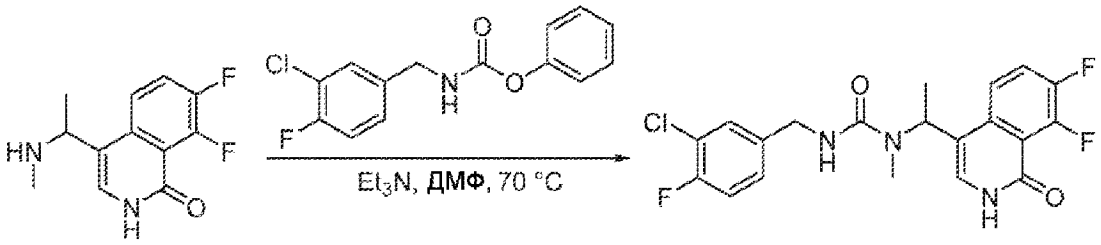
VIIIx 493 & 494

Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенил (3,4,5-трифторбензил)карбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 60 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 493**), ЖХМС: m/z найдено 426,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,70 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,46 (шс, 1H), 7,65-7725 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,10-7,16 (м, 3H), 7,01 (шт, 1H), 5,71-5,74 (м, 1H), 4,30-4,36 (м, 1H), 4,19-4,25 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,34 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,02 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 494**), ЖХМС: m/z найдено 426,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,70 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,46 (шс, 1H), 7,65-7725 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,10-7,16 (м, 3H), 7,01 (шт, 1H), 5,71-5,74 (м, 1H), 4,30-4,36 (м, 1H), 4,19-4,25 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,34 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,38 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторбензил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 496 и 497)



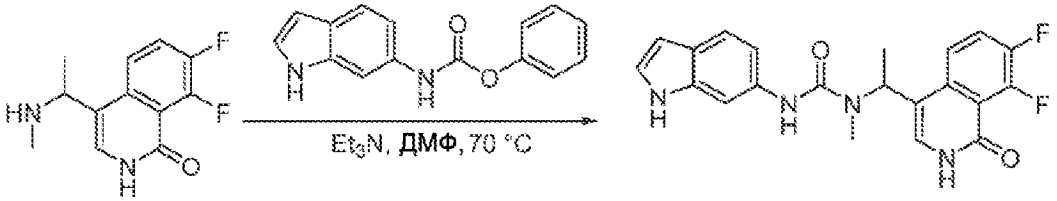
VIIIx 496 & 497

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенил 3-хлор-4-фторбензилкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторбензил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 496**), ЖХМС: m/z найдено 424,2/426,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,75 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,46 (шс, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 7,36-7,43 (м, 2H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,99 (шт, 1H), 5,69-5,74 (м, 1H), 4,20-4,36 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,34 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,77 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторбензил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 497**), ЖХМС: m/z найдено 424,3/426,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,76 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,46 (шс, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 7,36-7,43 (м, 2H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,99 (шт, 1H), 5,69-5,74 (м, 1H), 4,20-4,36 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,34 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,69 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевина (Соединения 498 и 499)



VIIIx 498 & 499

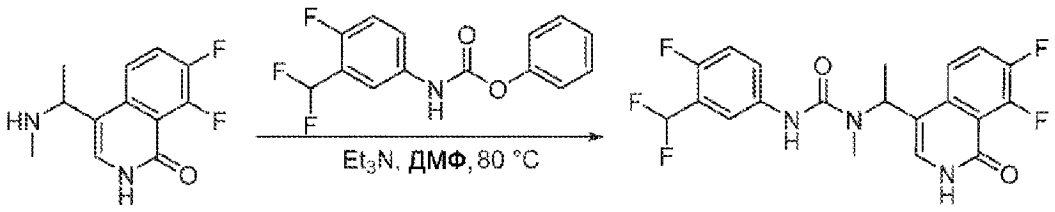
Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и фенил 1H-индол-6-илкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 50% CO_2/MeOH, Скорость потока 60 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 498**), ЖХМС: m/z найдено 397,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,08 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,49 (шс, 1H), 10,89 (шс, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,82-7,88 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,05-7,08 (м, 1H), 6,32 (д, 1H), 5,81-5,86 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,06 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 499**), ЖХМС: m/z найдено 397,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,08 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,49 (шс, 1H), 10,89 (шс, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,82-7,88 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,05-7,08 (м, 1H), 6,32 (д, 1H), 5,81-5,86 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,81 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3

мкм, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 503 и 504)



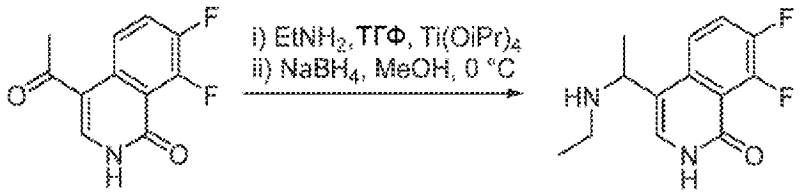
VIIIx 503 & 504

Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIx**) и 3-(дифторметил)-4-фторфенилкарбамата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 503**), ЖХМС: m/z найдено 426,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,80 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,56 (шс, 1H), 8,51 (шс, 1H), 7,82-7,88 (м, 2H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,05-7,33 (м, 3H), 5,75-5,80 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,95 мин, Колонка: Chiralcel OD-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 504**), ЖХМС: m/z найдено 426,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,80 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,56 (шс, 1H), 8,51 (шс, 1H), 7,82-7,88 (м, 2H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,05-7,33 (м, 3H), 5,75-5,80 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,38 мин, Колонка: Chiralcel OD-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

7,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIcx)



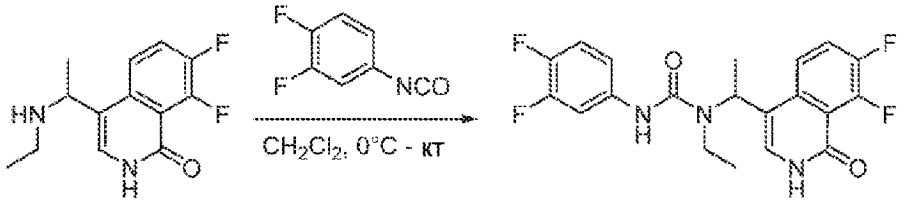
XXf VIIIcx

К раствору 1,0 г (4,48 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-7,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXf**) в 5 мл ТГФ добавляют 2,7 мл (5,38 ммоль, 1,2 экв.) 2 М раствора этиламина в ТГФ, затем 5 мл изопропоксида титана и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь охлаждают до 0°C,разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,51 г (13,4 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 2 ч и разбавляют 10 мл насыщенного раствора соли и 200 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Гетерогенную

смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 20 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Слои разделяют и органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,8 г 7,8-дифтор-4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcx**). ЖХМС: m/z найдено 253,2 $[M+H]^+$.

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевина (Соединения 462 и 463)



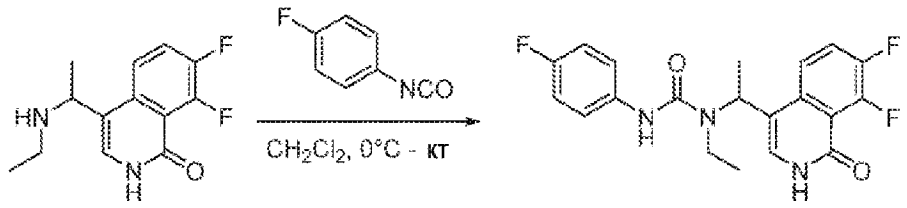
VIIIcx 462 & 463

Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcx**) и 3,4-дифторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralcel OD-H (250×30 мм) 5 μ,80% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 462**), ЖХМС: m/z найдено 408,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,93 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,35 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,71-7,76 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 5,77-5,82 (м, 1H), 3,07-3,33 (м, 2H), 1,43 (д, 3H) 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,09 мин, Колонка: ChiralcelOD-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 463**), ЖХМС: m/z найдено 408,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,93 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,35 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,71-7,76 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 5,77-5,82 (м, 1H), 3,07-3,33 (м, 2H), 1,43 (д, 3H) 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,37 мин, Колонка: ChiralcelOD-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевина(Соединения 464 и 465)



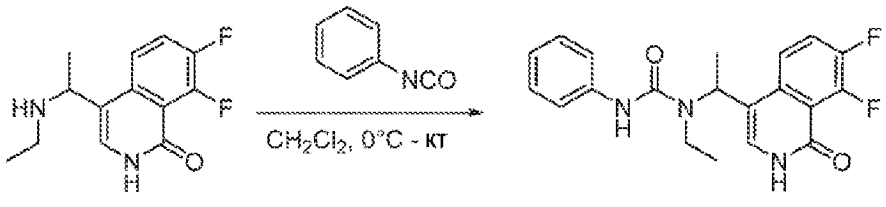
VIIIcx 464 & 465

Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(3-фторфенил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcx**) и 4-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ,80% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 464**), ЖХМС: m/z найдено 390,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,54 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,20 (шс, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 3H), 7,21 (с, 1H), 7,07-7,12 (м, 2H), 5,79-5,84 (м, 1H), 3,08-3,19 (м, 2H), 1,42 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,85 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм,80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 465**), ЖХМС: m/z найдено 390,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,54 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,20 (шс, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 3H), 7,21 (с, 1H), 7,07-7,12 (м, 2H), 5,79-5,84 (м, 1H), 3,08-3,19 (м, 2H), 1,42 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,34 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм,80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевина (Соединения 466 и 467)



VIIIcx 466 & 467

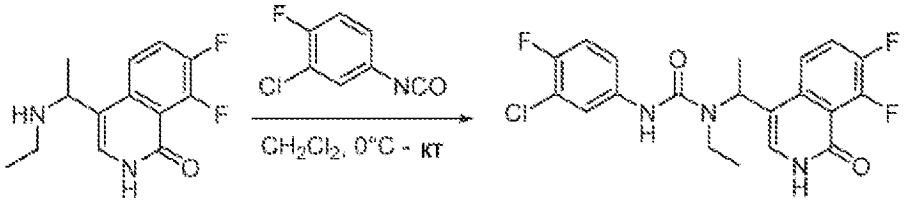
Рацемическую 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcx**) и фенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ,75% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 466**), ЖХМС: m/z найдено 372,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,41 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,14 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,53-7,60 (м, 3H), 7,21-7,27 (м, 3H), 6,95-6,99 (м, 1H), 5,80-5,85 (м, 1H),

3,08-3,32 (м, 2H), 1,43 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,66 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм,80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 467**), ЖХМС: m/z найдено 372,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,41 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,14 (шс, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,53-7,60 (м, 3H), 7,21-7,27 (м, 3H), 6,95-6,99 (м, 1H), 5,80-5,85 (м, 1H), 3,08-3,32 (м, 2H), 1,43 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,96 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм,80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевина (Соединения 468 и 469)



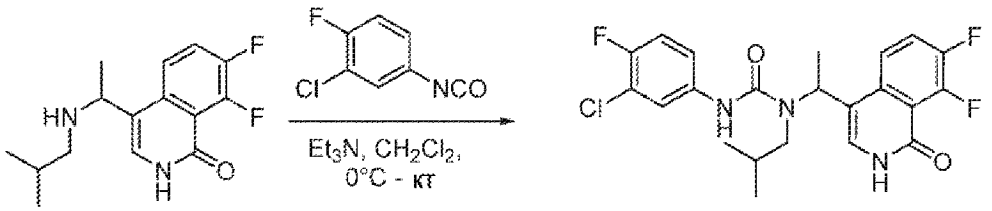
VIIIcx 468 & 469

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-4-(1-(этиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIcx**) и 1-фтор-2-хлор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ,75% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 468**), ЖХМС: m/z найдено 424,2/426,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,25 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,35 (шс, 1H), 7,85-7,92 (м, 2H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,77-5,83 (м, 1H), 3,06-3,22 (м, 2H), 1,43 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,77 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм,75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 469**), ЖХМС: m/z найдено 424,2/426,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,25 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,35 (шс, 1H), 7,85-7,92 (м, 2H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,77-5,83 (м, 1H), 3,06-3,22 (м, 2H), 1,43 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,89 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм,75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина (Соединения 338 и 339)



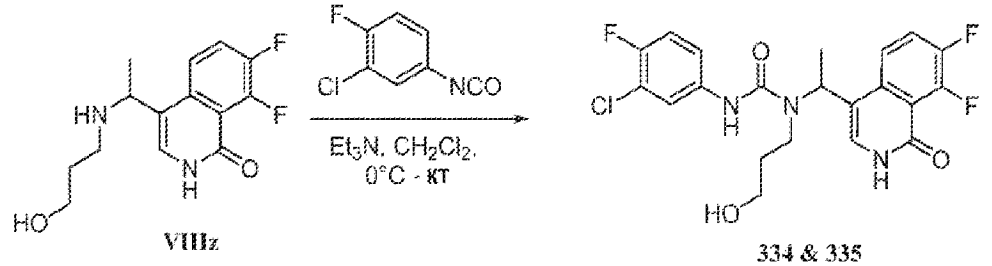
VIIIy 338 & 339

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевину (и связанные с синтезом промежуточные соединения) синтезируют аналогично описанной методике из 7,8-дифтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIy**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 338**), ЖХМС: m/z найдено 452,2/454,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,07 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,52 (шс, 1H), 8,39 (шс, 1H), 7,88-7,95 (м, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,78-5,83 (м, 1H), 2,96-3,02 (м, 1H), 2,83-2,89 (м, 1H), 1,45 (д, 3H), 1,30-1,36 (м, 1H), 0,63 (д, 3H), 0,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,98 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 339**), ЖХМС: m/z найдено 452,1/454,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,08 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,52 (шс, 1H), 8,39 (шс, 1H), 7,88-7,95 (м, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,78-5,83 (м, 1H), 2,96-3,02 (м, 1H), 2,83-2,89 (м, 1H), 1,45 (д, 3H), 1,30-1,36 (м, 1H), 0,63 (д, 3H), 0,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,86 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 80% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина (Соединения 334 и 335)



VIIIz 334 & 335

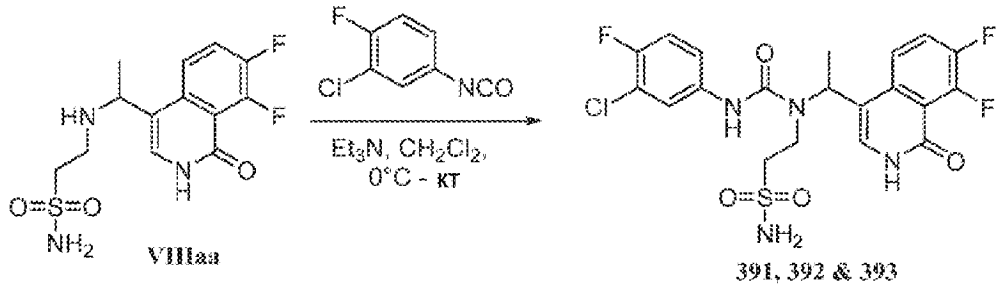
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевину (и связанные с синтезом промежуточные соединения) синтезируют аналогично описанной методике из 7,8-дифтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIz**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak

IC (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 334**), ЖХМС: m/z найдено 454,1/456,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,28 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,78 (шс, 1H), 7,86-7,93 (м, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,77-5,81 (м, 1H), 5,15 (шс, 1H) 3,13-3,27 (м, 4H), 1,44 (д, 3H), 1,10-1,13 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,74 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 335**), ЖХМС: m/z найдено 454,1/456,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,28 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,78 (шс, 1H), 7,86-7,93 (м, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,77-5,81 (м, 1H), 5,15 (шс, 1H) 3,13-3,27 (м, 4H), 1,44 (д, 3H), 1,10-1,13 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,95 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид (Соединения 393, 391 и 392)



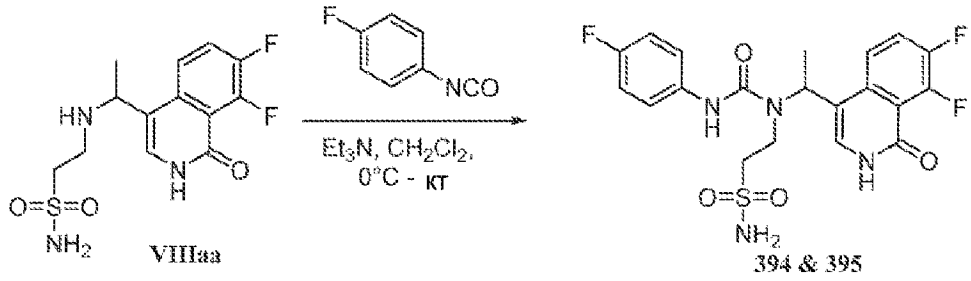
Рацемический 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид (**Соединение 393**) (и связанные с синтезом промежуточные соединения) синтезируют аналогично описанной методике из 2-((1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамида (**VIIIaa**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер I (**Соединение 391**), ЖХМС: m/z найдено 503,2/505,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,12 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,56 (шс, 1H), 8,67 (шс, 1H), 7,88-7,95 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,84 (шс, 2H), 5,66-5,72 (м, 1H), 3,38-3,50 (м, 2H), 2,99-3,07 (м, 1H), 2,55-2,61 (м, 1H), 1,49 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,42 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер II (**Соединение 392**), ЖХМС: m/z

найдено 503,2/505,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,12 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,56 (шс, 1H), 8,67 (шс, 1H), 7,88-7,95 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,84 (шс, 2H), 5,66-5,72 (м, 1H), 3,38-3,50 (м, 2H), 2,99-3,07 (м, 1H), 2,55-2,61 (м, 1H), 1,49 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,87 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамид (Соединения 394 и 395)

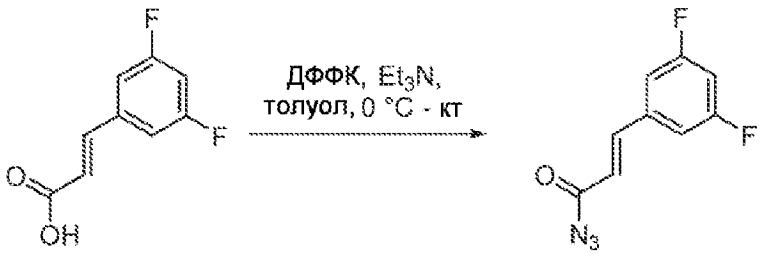


Рацемический 2-(1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамид синтезируют аналогично методике, описанной ранее, из 2-((1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамида (**VIIIaa**) и 4-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

2-(1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамид - Энантиомер I (**Соединение 394**), ЖХМС: m/z найдено 469,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,70 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,16 (шс, 2H), 7,86-7,94 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,43-7,47 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 7,01 (шс, 2H), 5,69-5,73 (м, 1H), 3,47-3,50 (м, 2H), 2,93-3,02 (м, 1H), 2,49-2,56 (м, 1H), 1,48 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,75 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамид - Энантиомер II (**Соединение 395**), ЖХМС: m/z найдено 469,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,70 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,16 (шс, 2H), 7,86-7,94 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,43-7,47 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 7,01 (шс, 2H), 5,69-5,73 (м, 1H), 3,47-3,50 (м, 2H), 2,93-3,02 (м, 1H), 2,49-2,56 (м, 1H), 1,48 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,44 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

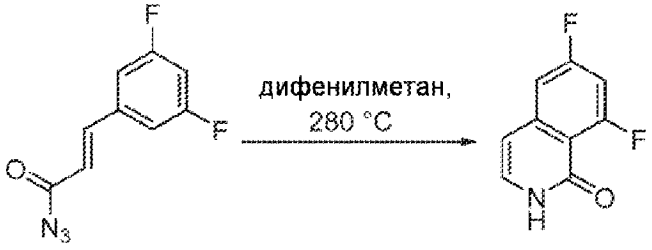
(E)-3-(3,5-дифторфенил)акрилоилазид



К раствору 30,0 г (163 ммоль, 1,0 экв.) (E)-3-(3,5-дифторфенил)акриловой кислоты в 150 мл толуола в атмосфере азота при 0°C добавляют 34 мл (245 ммоль, 1,5 экв.) триэтиламина, затем 40,3 г (147 ммоль, 0,9 экв.) дифенилфосфорилазида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Смесь затем разбавляют 200 мл ледяной воды и экстрагируют 3×200 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 200 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 30 мл *н*-гексане, фильтруют и сушат в высоком вакууме с получением 15,0 г (71,8 ммоль, 44%) (E)-3-(3,5-дифторфенил)акрилоилазида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,63 (д, 1H), 7,02-7,07 (м, 2H), 6,84-6,90 (м, 1H), 6,40 (д, 1H).

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом.

6,8-дифторизохинолин-1(2H)-он (IIe)

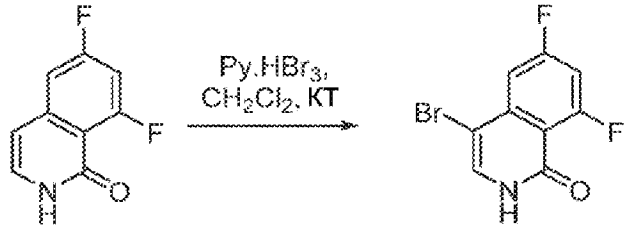


IIe

Перемешиваемый раствор 10,0 г (47,8 ммоль, 1,0 экв.) (E)-3-(3,5-дифторфенил)акрилоилазида в 50 мл дифенилметана нагревают до 130°C в течение 30 мин. Температуру затем повышают до 280°C и перемешивание продолжают в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 50 мл *н*-гептана и перемешивают в течение еще 30 мин. Твердые вещества собирают фильтрацией, растирают с 50 мл ацетона и сушат в вакууме с получением 4,0 г (22,1 ммоль, 46%) 6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIe**). ЖХМС: m/z найдено 182,1 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,63 (шс, 1H), 7,16-7,19 (м, 1H), 6,98-7,02 (м, 1H), 6,87-6,93 (м, 1H), 6,44-6,47 (м, 1H).

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом.

4-Бром-6,8-дифторизохинолин-1(2H)-он (IIIe)



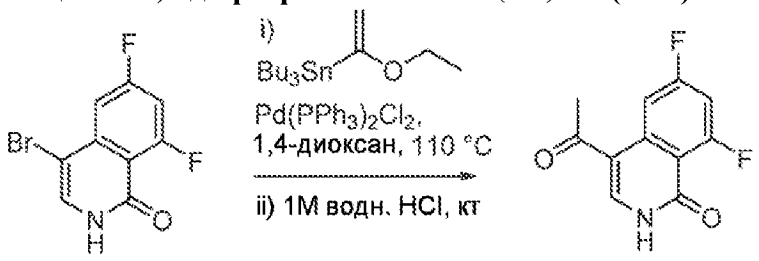
IIe IIIe

К раствору 2,5 г (13,8 ммоль, 1,0 экв.) 6,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIe**) в 100 мл метиленхлорида добавляют 4,85 г (15,1 ммоль, 1,1 экв.) пербромида гидробромида

пиридиния и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасят 30 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и растворитель удаляют в вакууме. Остаток суспендируют в 80 мл воды и твердые вещества собирают фильтрацией, промывают 50 мл петролейного эфира и сушат в вакууме с получением 2,5 г (13,5 ммоль, 69%) 4-бром-6,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIIe**). ЖХМС: m/z найдено 260,0/262,0 $[M+H]^+$.

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом.

4-Ацетил-6,8-дифторизохинолин-1(2H)-он (XXe)

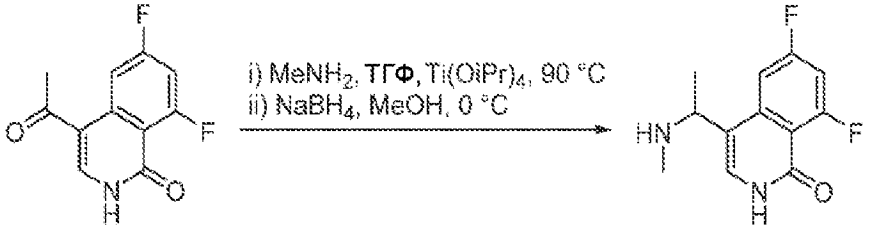


IIIe XXe

К перемешиваемому раствору 3,8 г (14,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-6,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**IIIe**) в 50 мл 1,4-диоксане добавляют 13,4 г (36,5 ммоль, 3,0 экв.) трибутил(1-этоксивинил)станнана. Смесь продувают газообразным азотом в течение 5 мин и добавляют 1,02 г (1,46 ммоль, 0,1 экв.) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и затем нагревают до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и 50 мл 1 М водного HCl добавляют и перемешивание продолжают в течение еще 1 ч. Реакционную смесь затем подщелачивают 50 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 2×300 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 100 мл *н*-пентана, фильтруют и сушат в высоком вакууме с получением 2,0 г (9,0 ммоль, 61%) 4-ацетил-6,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXe**). ЖХМС: m/z найдено 224,1 $[M+H]^+$,^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,30 (шс, 1H), 8,69-8,73 (м, 1H), 8,09-8,10 (м, 1H), 6,96-7,03 (м, 1H), 2,58 (с, 3H).

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом.

6,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIab)

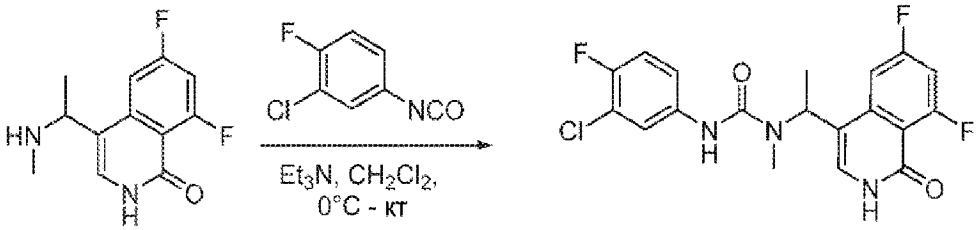


XXe VIIIab

К раствору 500 мг (2,2 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXe**) в 5 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке добавляют 2,3 мл (4,5 ммоль, 2,0 экв.)

2 М раствора метиламина в ТГФ затем 2,5 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 90°С в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°С. После разбавления 2,5 мл метанола, добавляют 0,25 г (6,7 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин и перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл насыщенного раствора соли, фильтруют через CELITE® и слой промывают 50 мл 10% метанолом в метиленхлориде. Объединенный фильтрат выпаривают в вакууме с получением 0,3 г 6,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIab**). ЖХМС: m/z найдено 239,1 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 368 и 369)



VIIIab 368 & 369

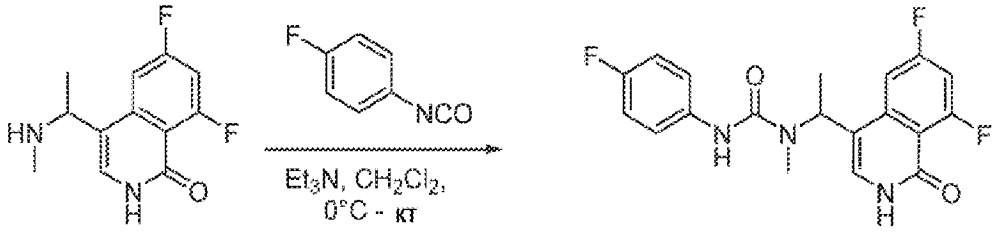
К раствору 300 мг 6,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**VIIIab**) в 10 мл метиленхлорида при 0°С добавляют 0,53 мл (3,72 ммоль) триэтиламина затем 0,10 мл (0,75 ммоль) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 3×100 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (REVELERIS® C-18: 40 г колонка элюируя линейным градиентом 10-22% [0,1% муравьиная кислота в воде]/ацетонитрил) с получением 300 мг (0,73 ммоль) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 368**), ЖХМС: m/z найдено 410,2/412,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,36 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,48 (шс, 1Н), 8,47 (шс, 1Н), 7,80-7,82 (м, 1Н), 7,46-7,51 (м, 1Н), 7,28-7,35 (м, 3Н), 7,23 (с, 1Н), 5,72-5,75 (м, 1Н), 2,59 (с, 3Н), 1,41 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,98 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 369**), ЖХМС: m/z найдено 410,2/412,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,36 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,48 (шс, 1Н), 8,47 (шс, 1Н), 7,80-7,82 (м, 1Н), 7,46-7,51 (м, 1Н), 7,28-7,35 (м, 3Н), 7,23 (с, 1Н), 5,72-5,75 (м, 1Н), 2,59 (с, 3Н), 1,41 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,38 мин, Колонка:

Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 370 и 371)



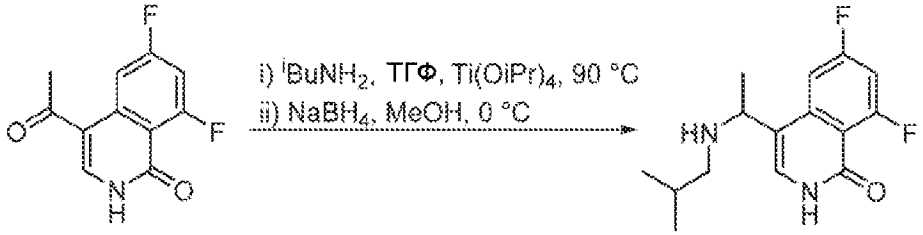
VIIIab 370 & 371

Рацемическую 1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,8-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIab**) и 4-фторфенилизоцианат. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 370**), ЖХМС: m/z найдено 376,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,87 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,47 (шс, 1H), 8,31 (шс, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,27-7,38 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,08-7,13 (м, 2H), 5,70-5,76 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,62 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 371**), ЖХМС: m/z найдено 376,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,87 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,47 (шс, 1H), 8,31 (шс, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,27-7,38 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,08-7,13 (м, 2H), 5,70-5,76 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,19 мин, Колонка: Chiralpak IC-3,(4,6×150 мм) 3 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

6,8-дифтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIac)

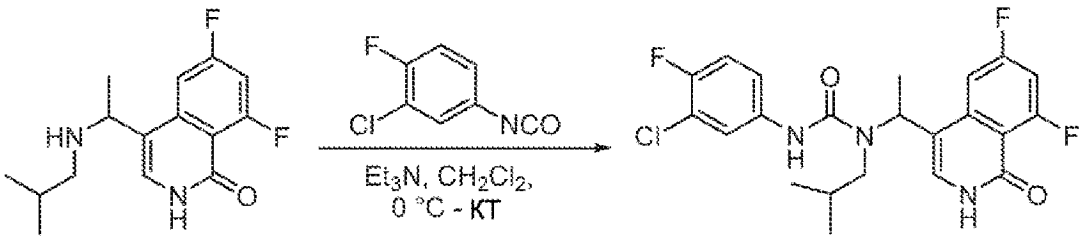


XXe VIIIac

К раствору 1,0 г (4,5 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXe**) в 10 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 0,66 мл (6,7 ммоль, 2,0 экв.) изобутиламина, затем 5 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. После разбавления 2 мл метанола, добавляют 0,68 г (17,8 ммоль, 4,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин и перемешивание

продолжают в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют 40 мл воды и экстрагируют 50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 1,0 г 6,8-дифтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIac**). ЖХМС: m/z найдено 281,10 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина (Соединения 446 и 372)



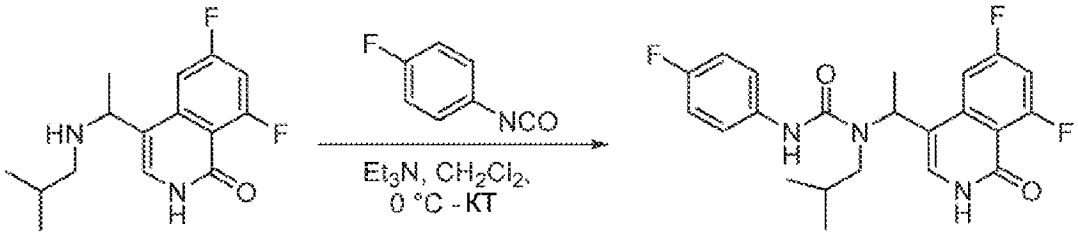
VIIIac 372

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,8-дифтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIac**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 446**), ЖХМС: m/z найдено 452,1/454,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,94 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,53 (шс, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,74-7,77 (м, 1H), 7,42-7,48 (м, 2H), 7,29-7,35 (м, 3H), 5,72-5,75 (м, 1H), 3,00-3,07 (м, 1H), 2,81-2,87 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 1,32-1,39 (м, 1H), 0,64 (д, 3H), 0,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,35 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 372**), ЖХМС: m/z найдено 452,1/454,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,94 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,53 (шс, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,74-7,77 (м, 1H), 7,42-7,48 (м, 2H), 7,29-7,35 (м, 3H), 5,72-5,75 (м, 1H), 3,00-3,07 (м, 1H), 2,81-2,87 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 1,32-1,39 (м, 1H), 0,64 (д, 3H), 0,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,06 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 85% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина (Соединения 375 и 376)



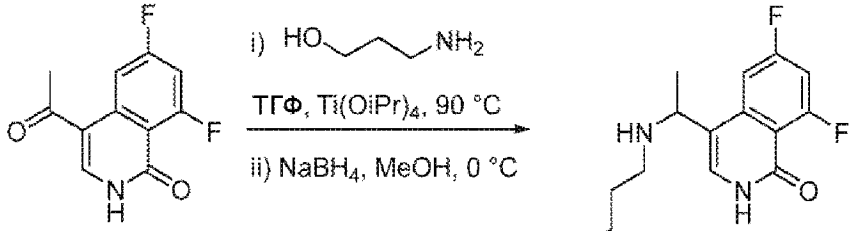
VIIIac 375 & 376

Рацемическую 1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,8-дифтор-4-(1-(изобутиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIac**) и 4-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 375**), ЖХМС: m/z найдено 418,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,44 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,26 (шс, 1H), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,09-7,13 (м, 2H), 5,73-5,78 (м, 1H), 3,01-3,07 (м, 1H), 2,80- 2,86 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 1,33-1,39 (м, 1H), 0,65 (д, 3H), 0,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,27 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 376**), ЖХМС: m/z найдено 418,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,44 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,26 (шс, 1H), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,09-7,13 (м, 2H), 5,73-5,78 (м, 1H), 3,01-3,07 (м, 1H), 2,80- 2,86 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 1,33-1,39 (м, 1H), 0,65 (д, 3H), 0,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,90 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

6,8-дифтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIad)

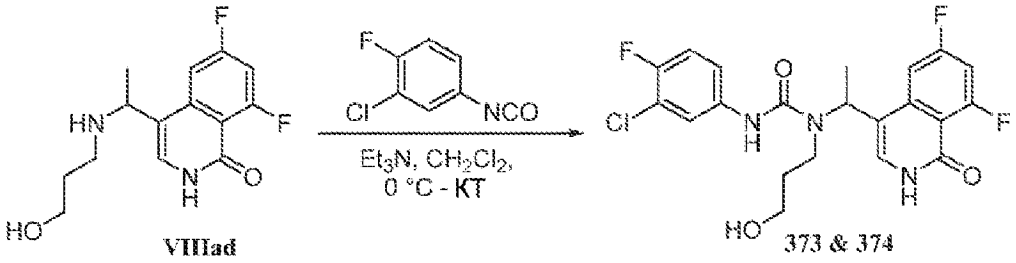


XXe VIIIad

К раствору 0,8 г (3,6 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6,7-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXe**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,81 г (10,8 ммоль, 3,0 экв.) 3-аминопропан-1-ола, затем 5 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. После разбавления 5 мл метанола, добавляют 0,51 г (13,3 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин и перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл насыщенного раствора соли и

фильтруют через CELITE®. Слой промывают 2×100 мл метиленхлорида и фильтрат органической фазы сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,8 г 6,8-дифтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он (**VIIIad**). ЖХМС: m/z найдено 283,2 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина (Соединения 373 и 374)

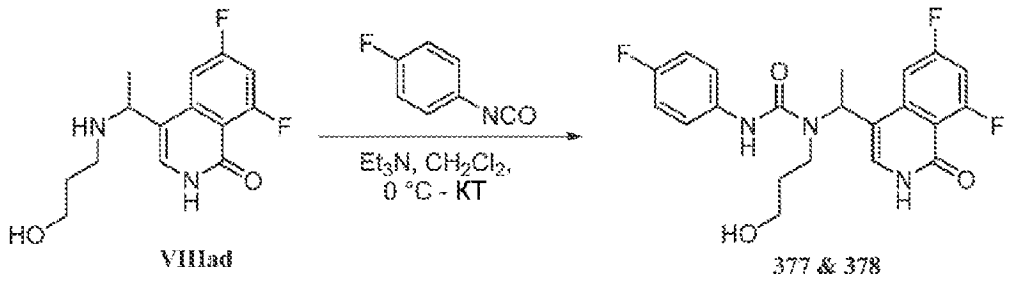


К раствору 0,4 г 6,8-дифтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIad**) в 5 мл метиленхлорида добавляют 0,6 мл (4,2 ммоль) триэтиламина, затем 0,11 г (0,85 ммоль) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляют 50 мл ледяной воды и экстрагируют 2×100 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя 80% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 150 мг рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 373**), ЖХМС: m/z найдено 454,1/456,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,27 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,50 (шс, 1H), 8,71 (шс, 1H), 7,75-7,77 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 4H), 5,71-5,75 (м, 1H), 5,01 (шс, 1H), 3,10-3,24 (м, 4H), 1,44 (д, 3H), 1,10-1,23 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,06 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 374**), ЖХМС: m/z найдено 454,1/456,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,27 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,50 (шс, 1H), 8,71 (шс, 1H), 7,75-7,77 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 4H), 5,71-5,75 (м, 1H), 5,01 (шс, 1H), 3,10-3,24 (м, 4H), 1,44 (д, 3H), 1,10-1,23 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,24 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил) мочевина (Соединения 377 и 378)



Рацемическую 1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил) мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,8-дифтор-4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIad**) и 4-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил) мочевина - Энантиомер I (**Соединение 377**), ЖХМС: m/z найдено 420,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,79 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,49 (шс, 1H), 8,55 (шс, 1H), 7,46-7,50 (м, 2H), 7,26-7,32 (м, 3H), 7,09-7,14 (м, 2H), 5,72-5,76 (м, 1H), 4,99 (шс, 1H), 3,11-3,23 (м, 4H), 1,43 (д, 3H), 1,11-1,21 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,73 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил) мочевина - Энантиомер II (**Соединение 378**), ЖХМС: m/z найдено 420,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,79 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,49 (шс, 1H), 8,55 (шс, 1H), 7,46-7,50 (м, 2H), 7,26-7,32 (м, 3H), 7,09-7,14 (м, 2H), 5,72-5,76 (м, 1H), 4,99 (шс, 1H), 3,11-3,23 (м, 4H), 1,43 (д, 3H), 1,11-1,21 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,66 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

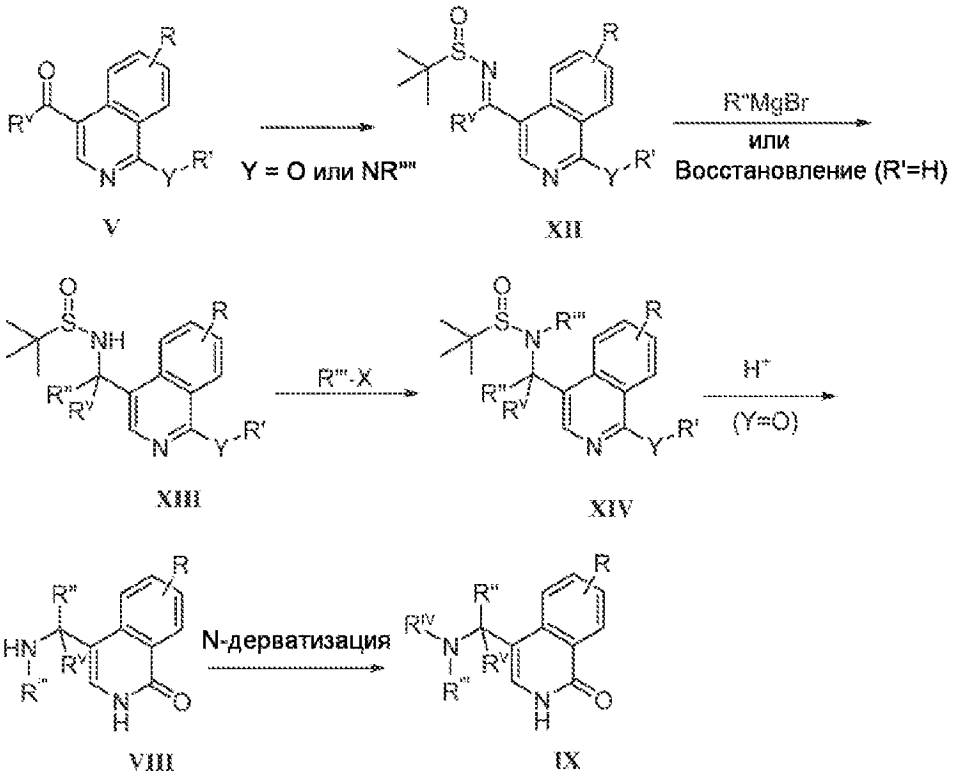
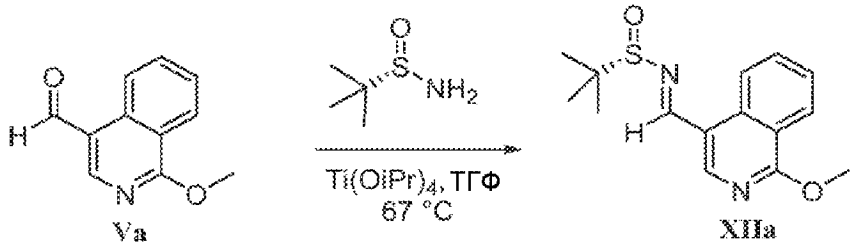


Схема 5.

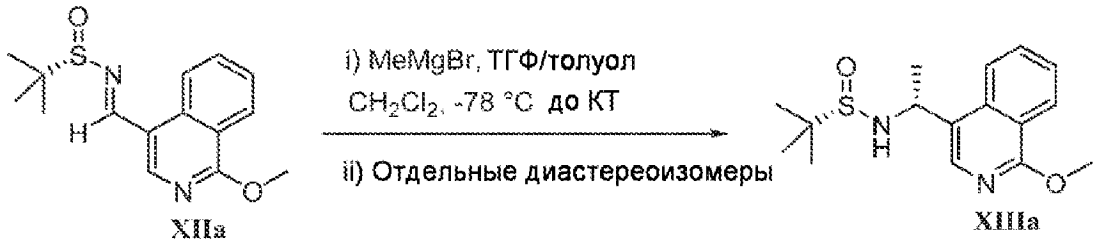
(S)-N-((1-Метоксиизохинолин-4-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (XIIa)



К раствору 3,0 г (16,0 ммоль, 1,0 экв.) 1-метоксиизохинолин-4-карбальдегида в 67 мл безводного ТГФ при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют 9,5 мл (32,0 ммоль, 2,0 экв.) изопропоксида титана (IV) затем 2,14 г (17,6 ммоль, 1,1 экв.) (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и смесь нагревают до 67°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 50 мл быстро перемешиваемого насыщенного раствора соли. Смесь перемешивают в течение 10 минут и затем фильтруют через CELITE®. Фильтровальную лепешку промывают 200 мл этилацетата и фильтрат переносят в делительную воронку, где слои разделяют. Органическую фазу промывают 30 мл насыщенного раствора соли и объединенные водные промывки экстрагируют 30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток повторно растворяют в 80 мл метиленхлорида, выпаривают и сушат в высоком вакууме с получением 4,65 г неочищенного (S)-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIa**), который применяют без дальнейшей очистки.

(S)-N-((R)-1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-

сульфинамид(XIIIa)

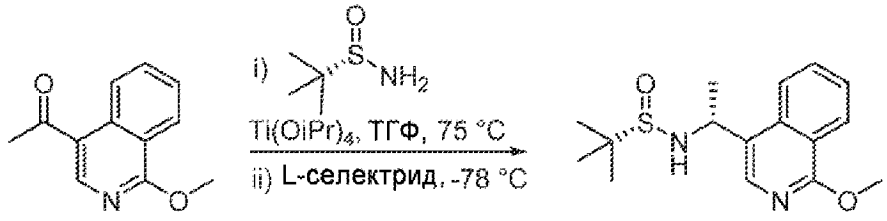


XIIa XIIIa

Раствор 4,65 г неочищенного (S)-N-[(1-метокси-4-изохинолил)метилен]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (**XIIa**) в 80 мл безводного метиленхлорида в атмосфере азота охлаждают до -78°C и медленно добавляют 28,6 мл (40,3 ммоль) 1,4 М раствора бромида метилмагния в 1:3 (*об./об.*) ТГФ: толуола. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь затем медленно добавляют к смеси 80 мл насыщенного водного хлорида аммония и льда. Полученную смесь разбавляют 100 мл этилацетата и слои разделяют. Водную фазу экстрагируют 2×40 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя 40%-100% этилацетата/гексана), выделяя 2,63 г (8,58 ммоль 54% из **Va**) основного (второго элюированного) диастереомера (S)-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12-8,25 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 5,46 (д, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 1,65 (д, 3H), 1,07 (с, 9H). Стереохимия α-метильного заместителя показана на основе (R) на рентгеновском кристаллографическом анализе **Соединения 14**.

Аналогичные соединения могут быть синтезированы из промежуточного соединения **XII** с применением разных реагентов Гриньяра.

Альтернативный синтез (S)-N-((R)-1-(1-Метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (XIIIa)

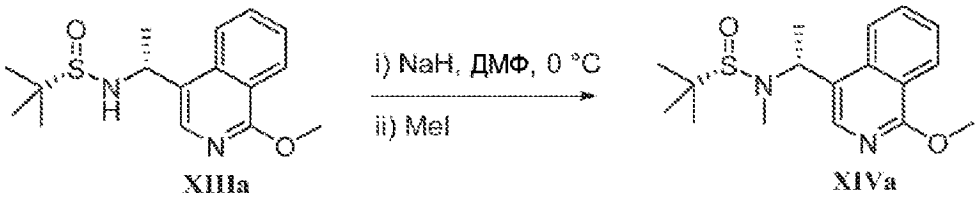


Vf XIIIa

К смеси 53 мг (0,26 ммоль, 1,0 экв.) 1-(1-метокси-4-изохинолил)этанона (**Vf**) и 41,5 мг (0,34 ммоль, 1,3 экв.) (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида в 0,15 мл безводного ТГФ в герметично закрытой пробирке добавляют 0,16 мл (0,53 ммоль, 2,0 экв.) тетраизопропоксититана и смесь нагревают при 75°C в течение 21 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 0,4 мл ТГФ. Смесь дополнительно охлаждают до -78°C в атмосфере азота и 0,28 мл (0,28 ммоль, 1,1 экв.) 1 М раствора L-селектрида в ТГФ добавляют и смесь нагревают до комнатной температуры в течение 4 ч. Реакционную

смесь затем охлаждают до -40°C и гасят 0,6 мл метанола и охлаждающую баню удаляют. При нагревании до комнатной температуры, смесь медленно добавляют к 0,5 мл быстро перемешиваемого насыщенного раствора соли. Смесь разбавляют 15 мл этилацетата, перемешивают в течение 10 мин и затем фильтруют через CELITE®. Слой промывают 10 мл этилацетата, объединенный фильтрат выпаривают в вакууме и основной диастереомер выделяют флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 0-100% этилацетата/гексане) с получением 55 мг (0,18 ммоль, 69% из **Vf**) диастереомерно чистого (S)-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12-8,25 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 5,46 (д, 1H), 4,96 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 1,65 (д, 3H), 1,07 (с, 9H). Сравнительный анализ **XIIIa** полученного вышеуказанной методикой с **XIIIa** полученного взаимодействием бромида метилмагния с (S)-N-[(1-метокси-4-изохинолил)метилен]-2-метил-пропан-2-сульфинамидом (**XIIa**) показал то же диастереомерное предпочтение для основного диастереомера. Рентгеновские кристаллографические исследования **Соединения 14** (vide infra) показали абсолютную конфигурацию α-метильного заместителя **XIIIa** как (R)-.

(S)-N-((R)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (XIVa)

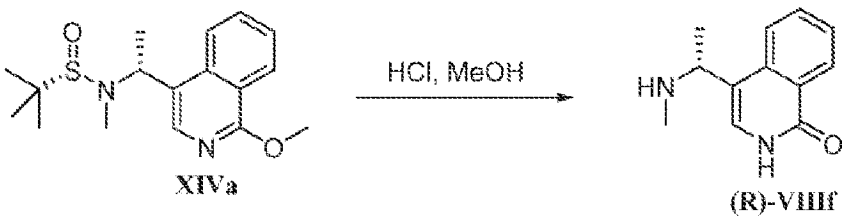


XIIIa XIVa

К раствору 0,65 г (2,1 ммоль, 1,0 экв.) основного диастереомера (S)-N-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) как описано выше в 20 мл безводного ДМФ в атмосфере азота при 0°C добавляют 0,17 г (4,2 ммоль, 2,0 экв.) 60% дисперсии гидрида натрия в минеральном масле. Смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин и добавляют 0,26 мл (4,2 ммоль, 2,0 экв.) йодметана. Смесь перемешивают при 0°C в течение еще 2 ч и гасят медленным добавлением 20 мл воды. Смесь дополнительно разбавляют 20 мл воды и экстрагируют 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 3×10 мл воды, 15 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя 25-95% этилацетата/гексана) с получением 0,65 г (1,37 ммоль, 96%) (S)-N-((R)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамида (**XIVa**) в качестве единственного диастереомера. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (м, 1H), 7,96-8,06 (м, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 5,17-5,28 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,76 (д, 3H), 1,21 (с, 9H). Вышеуказанные реакции проводят для множества партий с постоянным результатом.

Аналогичные соединения могут быть синтезированы из промежуточного соединения **XIII** с применением разных алкилирующих агентов.

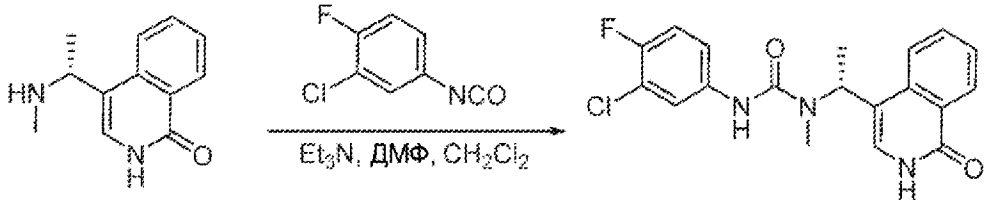
(R)-4-(1-(Метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIf)



XIVa (R)-VIIIf

Раствор 1,02 г (3,18 ммоль, 1,0 экв.) диастереомерно чистого (S)-N-((R)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамида (**XIVa**) в 64 мл (60 ммоль, 25,0 экв.) 1,25 М раствора HCl в метаноле в герметично закрытой пробирке нагревают при 55°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме с получением белого твердого вещества, которое суспендируют в 15 мл 2-метил ТГФ и 25 мл диэтилового эфира. Смесь охлаждают на ледяной бане и полученный белый осадок собирают вакуумной фильтрацией и сушат в высоком вакууме с получением 0,76 г (3,2 ммоль, 100%) (R)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорида (**(R)-VIIIf**) в качестве единственного энантиомера. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,62 (д, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,51-7,61 (м, 2H), 4,80 (кв, 1H), 2,52 (м, 3H, перекрывается с ДМСО-d_6), 1,58 (д, 3H).

(R)-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 14)



(R)-VIIIf 14

К смеси 0,31 г (1,28 ммоль, 1,05 экв.) энантиомерно чистого (R)-4-[1-(метиламино)этил]-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида (**(R)-VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и метилйодида) в 5 мл метиленхлорида добавляют 0,56 мл (3,20 ммоль, 2,6 экв.) N,N-диизопропилэтиламина. Полученный раствор охлаждают до 0°C и раствор медленно добавляют 0,15 мл (1,22 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола в 2,5 мл метиленхлорида. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут и затем загружают непосредственно на прекондиционированную колонку с диоксидом кремния и очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя 0-6% метиленхлоридом/метанолом). Продукт сушат в вакуумной печи при 50°C в течение 16 ч с получением 0,43 г (1,10 ммоль, 90%) (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины (**Соединение 14**). ЖХМС: m/z найдено 374,1/376,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,99 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,73 (с, 1H), 8,47 (м, 1H), 7,86 (m 1H), 7,74 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,08 (т, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,07-6,17 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,54 (д, 3H).

Рентгеновское определение структуры Соединения 14

Кристаллы **Соединения 14** выращивают паровой диффузией с применением этилацетата в качестве растворителя, и 1:1 *об./об.* диэтилового эфира:гексана в качестве антирастворителя. **Соединение 14** (молекулярная формула $C_{19}H_{17}ClFN_3O_2$) кристаллизуется в кубической пространственной группе I23 (систематическое отсутствие hkl: h+k+l=odd) с a=35,3794(15)Å, V=44284(6)Å^3, Z=72 и d_{calc}=1,009 г/см^3. Данные рентгеновской интенсивности собирают на Bruker D8QUEST (APEX3 2018,7-2: Bruker-AXS, Madison, Wisconsin, USA (2016)) Детектор площади CMOS применяет графит-монохроматированное Mo-Kα облучение (λ=0,71073Å) при температуре 100K. Предварительную классификацию проводят из ряда двадцати четырех 0,5° вращательных рамок с экспозицией 10 секунд. Всего 1387 рамок собирают при расстоянии от кристалла до датчика 50,0 мм, ширине вращения 0,5° и экспозиции 40 секунд (Таблица 1).

тип сканирования	2θ	ω	φ	χ	рамки
ω	8,52	184,90	0,00	54,72	374
ω	8,52	184,90	144,00	54,72	374
ω	8,52	184,90	216,00	54,72	374
ω	8,52	184,90	72,00	54,72	265

Таблица 1.

Рамки вращения интегрируют с применением SAINT (SAINT v8,38A: Bruker-AXS Madison, Wisconsin, USA (2014)), с получением списка неусредненных значений F^2 и $\sigma(F^2)$. Всего 420033 отражений измеряют в пределах интервалов $5,15 \leq 2\theta \leq 50,686$, $-42 \leq h \leq 42$, $-42 \leq k \leq 42$, $-42 \leq l \leq 42$ с получением 13532 уникальных отражений (R_{int}=0,0598). Данные интенсивности корректируют на Лоренц и эффекты поляризации и для абсорбции с применением SADABS (SADABS v2016/2: Krause, L., Herbst-Irmer, R., Sheldrick, G.M. & Stalke, D., J. Appl. Cryst., 48, 3-10 (2015)) (минимальная и максимальная передача 0,7110, 0,7452). Структуру разделяют прямыми способами - ShelXT (SHELXT v2014/4: Sheldrick, G.M., Acta Cryst., A, 71, 3-8 (2015)). Уточнение проводят с применением методики наименьших квадратов в полноматричном приближении по F^2 с применением SHELXL-2018 (SHELXL-2018/3: Sheldrick, G.M., Acta Cryst., A, 71, 3-8 (2015)). Все отражения применяют во время уточнения. Применяемая схема взвешивания: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0437P)^2+1,0285P]$, где $P = (F_o^2+2F_c^2)/3$. Не водородные атомы уточняют анизотропно, и атомы водорода уточняют с применением модели «наездника». Уточнение сходится к R1=0,0357 и wR2=0,0849 для 11359 наблюдаемых отражений, для которых $F > 4\sigma(F)$ и R1=0,0544 и wR2=0,0986 и GOF =1,094 для всех 13532 уникальных, не нулевых отражений и 718 переменных. Максимальное /σ в конечном цикле наименьших квадратов составляет 0,001, и два наибольших выделяющихся пика в конечной разности Фурье составляют +0,18 и -0,17 e/Å^3.

В таблице 2 перечислена информация ячеек, сбор данных и данные уточнения для **Соединения 14**.

Таблица 2. Сущность определения структуры Соединения 14

Эмпирическая формула	$C_{19}H_{17}ClFN_3O_2$
Масса формулы	373,80
Температура/K	100
Кристаллическая система	кубическая
Пространственная группа	I23
a	35,3794(15)Å
Объем	44284(6)$Å^3$
Z	72
d_{calc}	1,009 г/$см^3$
μ	0,176 $мм^{-1}$
F(000)	13968,0
Размер кристалла, мм	0,35 × 0,34 × 0,17
2θ диапазон для сбора данных	5,15-50,686°
Интервалы индексов	-42 ≤ ч ≤ 42, -42 ≤ k ≤ 42, -42 ≤ l ≤ 42
Собранные отражения	420033
Независимые отражения	13532[R(int) = 0,0598]
Данные/ограничения/параметры	13532/18/718
Критерий согласия по F^2	1,094
Конечные R индексы [I>=2σ (I)]	R_1=0,0357, wR_2=0,0849
Конечные R индексы [все данные]	R_1=0,0544, wR_2=0,0986
Наибольший пик дифф./впадина	0,18/-0,17 $eÅ^{-3}$
Параметр Флэка	0,001(8)

Конечные позиционные и эквивалентные изотропные тепловые параметры для **Соединения 14** даны в таблице 3.

Таблица 3. Уточненные позиционные параметры для Соединения 14

Атом	x	y	z	U (экв.)
Cl1	0,78482(2)	0,55148(3)	0,86028(2)	0,0487(2)
F1	0,71225(6)	0,51258(6)	0,86207(6)	0,0612(5)
O1	0,81837(9)	0,45515(8)	0,52149(7)	0,0703(8)

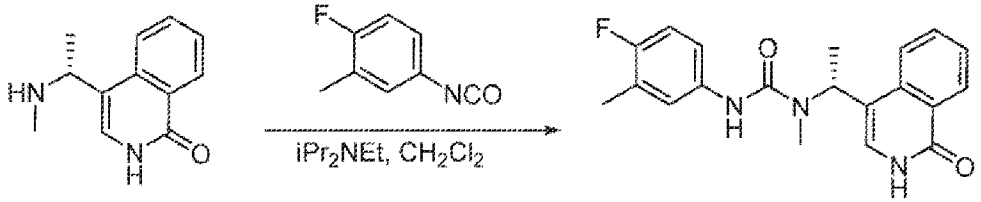
O2	0,81293(6)	0,53342(7)	0,72410(6)	0,0516(6)
N1	0,82552(8)	0,51226(9)	0,54954(8)	0,0518(7)
N2	0,79474(8)	0,55718(9)	0,66760(7)	0,0482(7)
N3	0,75378(8)	0,55703(10)	0,71883(8)	0,0577(8)
C1	0,81924(11)	0,47428(12)	0,55081(10)	0,0579(9)
C2	0,81258(12)	0,45892(11)	0,58853(11)	0,0588(10)
C3	0,80411(15)	0,42052(12)	0,59227(13)	0,0798(13)
C4	0,79626(19)	0,40578(13)	0,62695(14)	0,0997(19)
C5	0,79813(17)	0,42856(13)	0,65913(13)	0,0878(16)
C6	0,80739(12)	0,46604(12)	0,65617(11)	0,0631(11)
C7	0,81478(11)	0,48268(11)	0,62083(10)	0,0555(9)
C8	0,82510(9)	0,52156(10)	0,61639(9)	0,0472(8)
C9	0,82945(10)	0,53504(11)	0,58080(9)	0,0496(8)
C10	0,83102(10)	0,54654(10)	0,65042(9)	0,0490(8)
C11	0,85565(11)	0,58162(12)	0,64335(10)	0,0598(10)
C12	0,76761(12)	0,57865(13)	0,64478(10)	0,0684(12)
C13	0,78849(9)	0,54865(10)	0,70447(9)	0,0449(8)
C14	0,74313(9)	0,54600(10)	0,75556(9)	0,0479(8)
C15	0,76631(9)	0,55452(10)	0,78657(9)	0,0462(8)
C16	0,75593(9)	0,54270(10)	0,82173(9)	0,0432(8)
C17	0,72193(10)	0,52360(10)	0,82708(10)	0,0502(8)
C18	0,69910(10)	0,51571(12)	0,79729(10)	0,0580(10)
C19	0,70966(10)	0,52713(11)	0,76129(10)	0,0538(9)
Cl1»	0,76322(7)	0,69480(8)	0,63458(8)	0,0859(8)
Cl1'	0,87508(6)	0,77777(5)	0,66351(5)	0,0645(5)
F1'	0,80149(11)	0,75238(11)	0,66912(12)	0,1429(16)
O1'	0,96691(7)	0,61531(6)	0,36667(6)	0,0467(5)
O2'	0,84975(6)	0,62396(6)	0,55183(6)	0,0424(5)
N1'	0,96543(7)	0,58465(8)	0,42278(7)	0,0390(6)

N2'	0,91144(7)	0,61972(7)	0,53452(7)	0,0355(5)
N3'	0,89314(8)	0,66121(7)	0,58164(7)	0,0403(6)
C1'	0,95115(9)	0,60974(9)	0,39786(9)	0,0405(7)
C2'	0,91692(9)	0,62933(8)	0,40973(9)	0,0383(7)
C3'	0,89953(10)	0,65416(9)	0,38408(10)	0,0473(8)
C4'	0,86713(11)	0,67259(10)	0,39461(11)	0,0564(9)
C5'	0,85138(10)	0,66685(10)	0,43019(10)	0,0499(8)
C6'	0,86795(9)	0,64224(9)	0,45530(9)	0,0417(7)
C7'	0,90080(9)	0,62216(8)	0,44567(9)	0,0378(7)
C8'	0,91899(8)	0,59522(8)	0,47030(9)	0,0375(7)
C9'	0,94987(8)	0,57706(9)	0,45761(8)	0,0382(7)
C10'	0,90295(8)	0,58721(8)	0,50981(9)	0,0384(7)
C11'	0,91641(10)	0,55046(9)	0,52768(9)	0,0464(8)
C12'	0,95133(9)	0,62775(9)	0,54282(9)	0,0416(7)
C13'	0,88298(9)	0,63441(8)	0,55587(8)	0,0361(7)
C14'	0,86790(10)	0,68351(9)	0,60340(8)	0,0433(7)
C15'	0,88403(12)	0,71406(9)	0,62256(9)	0,0505(9)
C16'	0,86139(16)	0,73719(12)	0,64440(12)	0,0748(13)
C17'	0,82349(16)	0,72999(14)	0,64810(15)	0,0873(16)
C18'	0,80744(13)	0,69994(12)	0,62870(13)	0,0703(11)
C19'	0,82931(11)	0,67692(11)	0,60695(10)	0,0548(9)
Cl1*	0,91438(4)	0,73141(3)	0,75842(3)	0,0813(4)
F1*	0,89117(7)	0,65460(7)	0,73693(7)	0,0771(7)
O1*	1,04816(7)	0,89383(6)	0,52976(6)	0,0469(5)
O2*	0,97392(6)	0,69790(6)	0,58997(6)	0,0434(5)
N1*	1,06308(7)	0,83309(7)	0,51584(7)	0,0397(6)
N2*	1,02958(7)	0,72995(7)	0,58816(7)	0,0403(6)
N3*	1,00249(8)	0,71462(7)	0,64551(7)	0,0423(6)
C1*	1,04147(9)	0,85944(9)	0,53335(8)	0,0390(7)

C2*	1,01032(9)	0,84491(9)	0,55618(8)	0,0393(7)
C3*	0,98692(9)	0,87066(10)	0,57504(9)	0,0451(8)
C4*	0,95634(10)	0,85776(10)	0,59537(9)	0,0493(8)
C5*	0,94836(10)	0,81940(11)	0,59605(10)	0,0532(9)
C6*	0,97101(9)	0,79372(10)	0,57810(9)	0,0437(8)
C7*	1,00377(8)	0,80573(9)	0,55816(8)	0,0372(7)
C8*	1,03013(8)	0,78000(9)	0,54051(8)	0,0375(7)
C9*	1,05822(9)	0,79468(9)	0,51992(8)	0,0377(7)
C10*	1,02614(9)	0,73744(9)	0,54734(8)	0,0399(7)
C11*	1,05356(10)	0,71287(9)	0,52499(9)	0,0472(8)
C12*	1,06268(9)	0,74610(9)	0,60731(9)	0,0418(7)
C13*	1,00075(9)	0,71297(8)	0,60677(9)	0,0389(7)
C14*	0,97390(9)	0,69853(9)	0,66864(9)	0,0423(7)
C15*	0,96035(10)	0,71965(10)	0,69863(9)	0,0482(8)
C16*	0,93237(11)	0,70487(10)	0,72162(9)	0,0540(9)
C17*	0,91883(11)	0,66915(11)	0,71483(10)	0,0547(9)
C18*	0,93272(10)	0,64750(10)	0,68581(10)	0,0492(8)
C19*	0,96076(9)	0,66216(9)	0,66232(9)	0,0423(7)

ORTEP представление **Соединения 14**, определяющее абсолютную конфигурацию **Соединения 14** как (R)- (и, следовательно, абсолютную конфигурацию α-метильного заместителя основного диастереомера **XIIIa** как (R)-) показана на ФИГ. 1.

(R)-3-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 32)

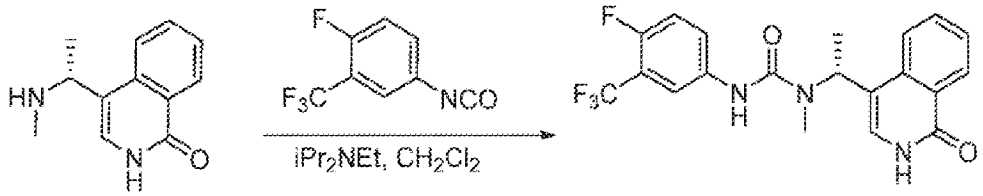


(R)-VIIIf 32

Энантиочистую (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 32**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из энантиочистого (R)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорида ((**R)-VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-

2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и метилйодида) и 4-фтор-3-метилфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 354,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,61 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,37 (с, 1H), 8,44-8,51 (м, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,30-7,38 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,95 (т, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,14 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,28 (д, 3H), 1,54 (д, 3H).

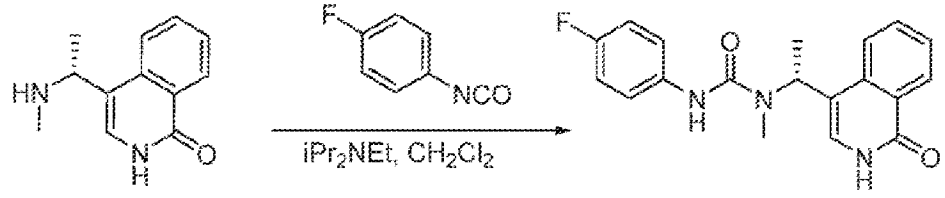
(R)-3-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 89)



(R)-VIIIf 89

(R)-3-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 89**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из энантиочистого (R)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорида ((**R)-VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и метилйодида) и 4-фтор-3-трифторметилфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 408,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,67 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,72 (с, 1H), 8,45-8,58 (м, 2H), 7,86 (дд, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,57 (ддд, 1H), 7,22-7,31 (м, 3H), 6,68 (д, 1H), 6,13 (кв, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,57 (д, 3H).

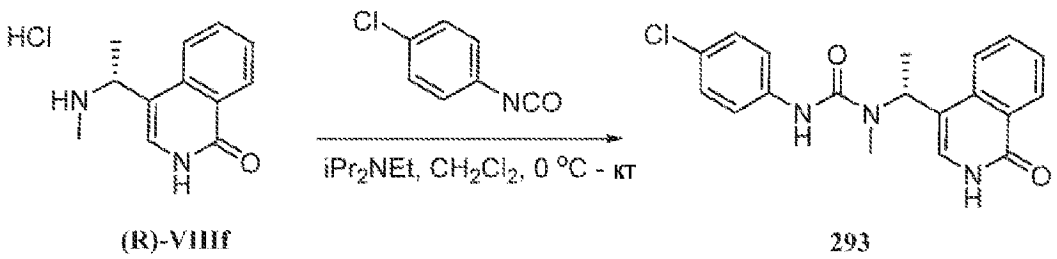
(R)-3-(4-Фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 90)



(R)-VIIIf 90

(R)-3-(4-Фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 90**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из энантиочистого (R)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида ((**R)-VIIIf** полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и метилйодида) и 4-фторфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 340,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,13 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,63 (с, 1H), 8,44-8,51 (м, 1H), 7,87-7,94 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,21-7,24 (м, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 6,14 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,54 (д, 3H).

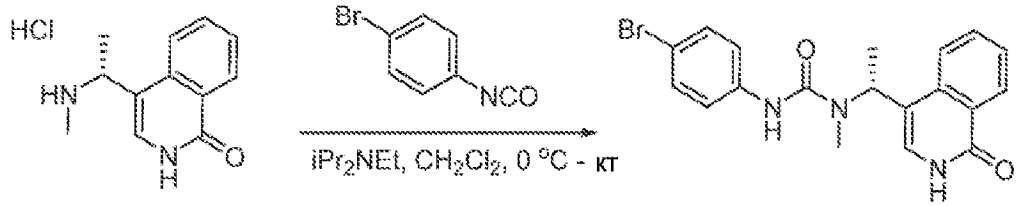
(R)-3-(4-Хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 293)



(R)-VIIIf 293

(R)-3-(4-Хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-4-[1-(метиламино)этил]-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида ((**R**)-**VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и метилйодида) и 4-хлорфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 356,2/358,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,77 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,30 (с, 1H), 8,47 (дд, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,73 (ддд,1H), 7,55 (ддд, 1H), 7,37-7,45 (м, 2H), 7,19-7,33 (м, 3H), 6,33 (с, 1H), 6,13 (кв, 1H), 2,67 (с, 2H), 1,54 (д, 3H).

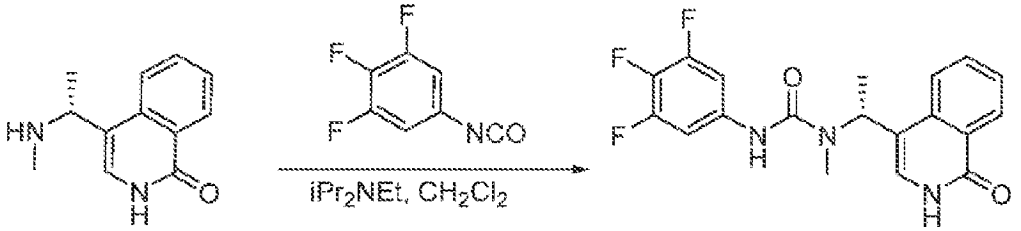
(R)-3-(4-Бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 294)



(R)-VIIIf 293

(R)-3-(4-Бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют по методике, описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-4-[1-(метиламино)этил]-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида ((**R**)-**VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и метилйодида) и 4-хлорфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 400,1/402,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,91 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,24 (с, 1H), 8,51-8,43 (м, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,68-7,78 (м, 1H), 7,55 (ддт, 1H), 7,39-7,47 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,21 (д, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,13 (кв,1H), 2,66 (с, 3H), 1,52 (д, 3H).

(R)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевина (**Соединение 91**)

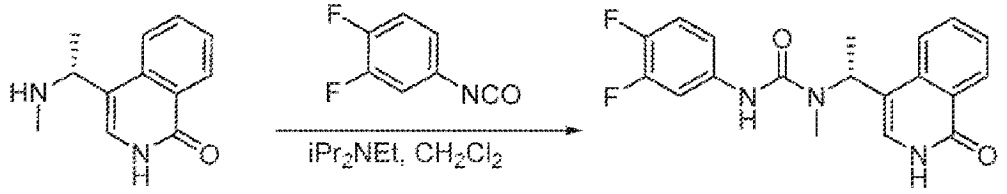


(R)-VIIIf 91

(R)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевину (**Соединение 91**) синтезируют аналогично тому, как описано

выше, из энантиочистого (R)-4-(1-(метиламино) этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида ((**R**)-**VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и метилйодида) и 3,4,5-трифторфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 376,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,00 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,42 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,24 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,63-7,70 (м, 1H), 7,45-7,60 (м, 3H), 7,16 (д, 1H), 5,83 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,43 (д, 3H).

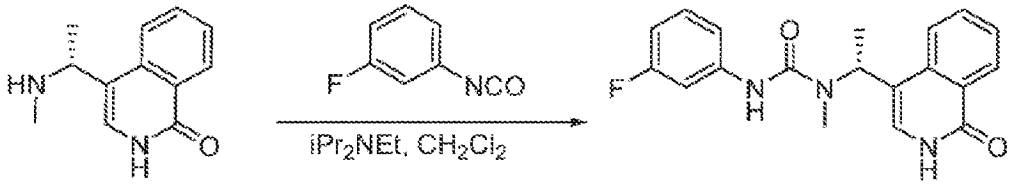
(R)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (**Соединение 92**)



(R)-VIIIf 92

(R)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 92**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из энантиочистого (R)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида ((**R**)-**VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и метилйодида) и 3,4-дифторфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 358,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,73 мин (Способ А); ^{1} H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,73 (с, 1H), 8,47 (м, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,511-7,62 (м, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,95-7,04 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,12 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,54 (д, 3H).

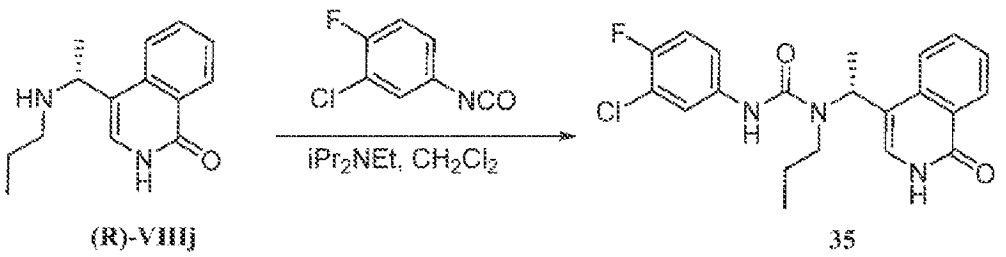
(R)-3-(3-Фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (**Соединение 93**)



(R)-VIIIf 93

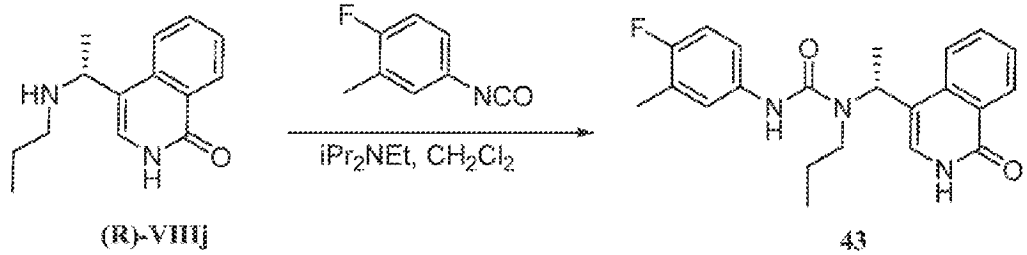
(R)-3-(3-Фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 93**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из энантиочистого (R)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида ((**R**)-**VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и метилйодида) и 3-фторфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 340,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,40 мин (Способ А); ^{1} H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,61 (с, 1H), 8,47 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,69-7,79 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,20-7,30 (м, 2H), 7,07 (м, 1H), 6,77 (м, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,14 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,54 (д, 3H).

(R)-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевина (**Соединение 35**)



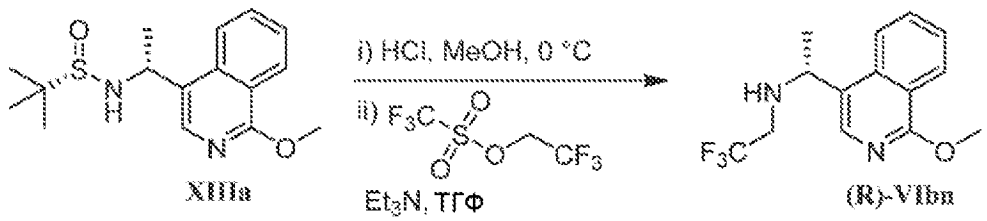
(R)-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевину (**Соединение 35**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из энантиочистого (R)-4-(1-(пропиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**(R)-VIIIj**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и 1-йодпропана) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 402,1/404,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,63 мин (Способ А); ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,65 (с, 1Н), 8,48 (ддд, 1Н), 7,84 (дт, 1Н), 7,75 (ддд, 1Н), 7,64 (дд, 1Н), 7,56 (ддд, 1Н), 7,18-7,31 (м, 2Н), 7,09 (т, 1Н), 6,25 (с, 1Н), 6,13 (кв, 1Н), 2,95-3,06 (м, 1Н), 2,87-2,98 (м, 1Н), 1,55 (д, 3Н), 1,22-1,43 (м, 1Н), 1,01 (м, 1 Н), 0,70 (т, 3Н).

(R)-3-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевина (**Соединение 43**)



(R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевину (**Соединение 43**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, энантиочистого (R)-4-(1-(пропиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**(R)-VIIIj**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и 1-йодпропана) и 4-фтор-3-метилфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 382,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,41 мин (Способ А); ^{1} Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,43 (с, 1Н), 8,47 (м, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,74 (м, 1Н), 7,55 (м, 1Н), 7,22-7,36 (м, 2Н), 7,09-7,18 (м, 1Н), 6,96 (т, 1Н), 6,1-6,21 (м, 2Н), 2,96 (м, 2Н), 2,28 (д, 3Н), 1,56 (д, 3Н), 1,35 (м, 1Н), 1,01 (м, 1Н), 0,70 (т, 3Н).

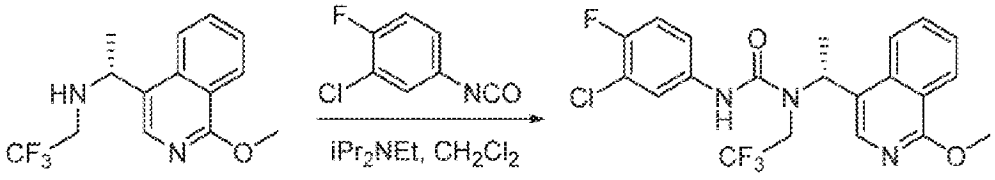
(R)-2,2,2-трифтор-N-[1-(1-метокси-4-изохинолил)этил]этанамин (VIbn)



К раствору 0,24 г (0,78 ммоль, 1,0 экв.) (S)-N-[(R)-1-(1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) в 10 мл безводного метанола

при 0°C добавляют 2,74 мл (2,74 ммоль, 3,5 экв.) 1 М раствора HCl в метаноле. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. Дополнительную порцию 2,0 мл (2,0 ммоль, 2,6 экв.) 1 М раствора HCl в метаноле добавляют, и перемешивание продолжают в течение еще 1 ч. Смесь затем разбавляют 20 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×25 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 20 мл воды, 20 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,18 г 1-(1-метокси-4-изохинолил)этанамина. Продукт повторно растворяют в 7 мл безводного ТГФ и добавляют 0,25 мл (1,78 ммоль, 2,3 экв.) триэтиламина, затем 0,16 мл (1,11 ммоль, 1,4 экв.) 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Дополнительную порцию добавляют 0,1 мл (0,72 ммоль, 0,9 экв.) 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната и перемешивание продолжают в течение еще 16 ч. Смесь затем разбавляют 25 мл этилацетата, промывают 8 мл воды, 8 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 10-30% этилацетата/гексана) с получением 0,15 г (0,53 ммоль, 68%) (R)-2,2,2-трифтор-N-[1-(1-метокси-4-изохинолил)этил]этанамина (**(R)-VIbn**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (м, 1H), 8,14-8,22 (м, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 4,53 (кв, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,14 (м, 2H), 1,55 (д, 3H).

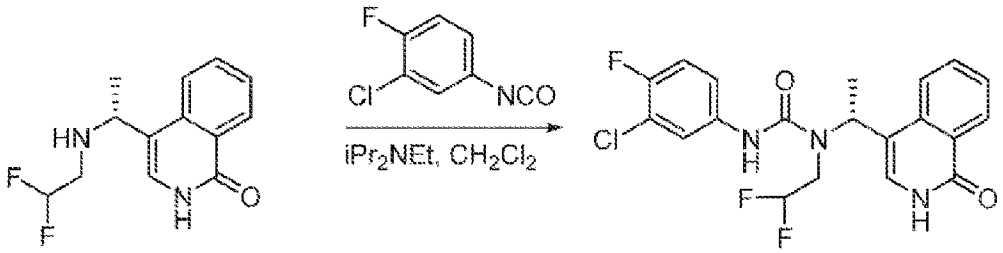
(R)-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевина (Соединение 101)



(R)-VIbn 101

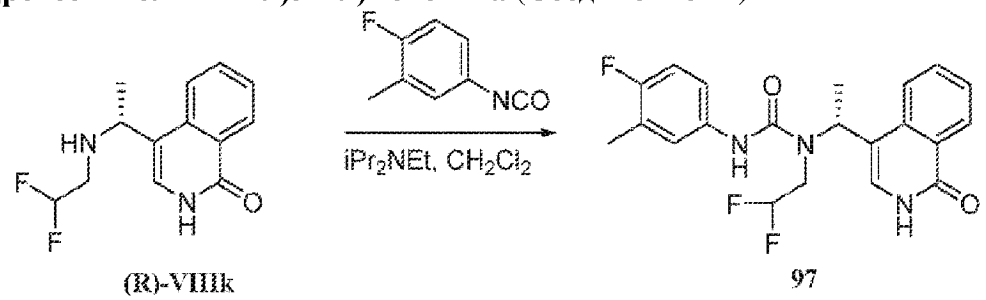
(R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевину (**Соединение 101**) синтезируют по методике, описанной выше, из (R)-2,2,2-трифтор-N-[1-(1-метокси-4-изохинолил)этил]этанамина (**(R)-VIbn**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 456,2/458,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,22 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (м, 1H), 8,07-8,13 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,55-7,64 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,18 (кв, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,73-3,89 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 1,76 (д, 3H).

(R)-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 96)



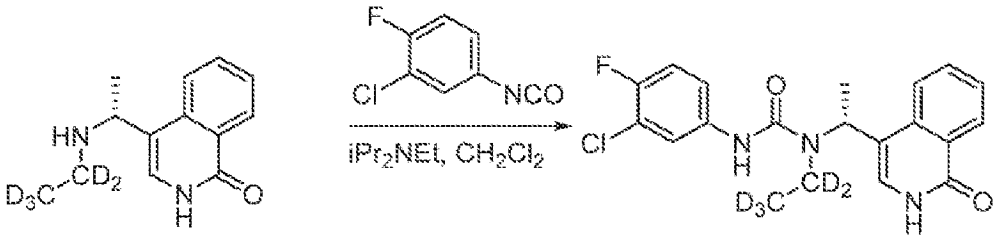
(R)-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 96**) синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиочистого (R)-4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида ((**R)-VIIIk**)) (полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната) и 3-хлор-4-фторфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 424,1/426,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,84 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,54 (с, 1H), 8,50 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,56-7,65 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,07 (д, 1H), 4,87-5,15 (м, 1H), 3,38-3,57 (м, 2H), 1,61 (м, 2H).

(R)-3-(3-Метил-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (**Соединение 97**)



(R)-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 97**) синтезируют по аналогичной методике из (R)-4-(1-((2,2-дифторэтил)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида ((**R)-VIIIk**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната) и 3-метил-4-фторфенилизоцианата. ЖХМС: m/z найдено 404,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,52 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,61 (с, 1H), 8,46-8,53 (м, 1H), 7,69-7,82 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 7,21-7,32 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,73 (т, 1H), 6,07 (кв, 1H), 4,89-5,17 (м, 1H), 3,37-3,58 (м, 2H), 2,28 (д, 3H), 1,60 (д, 3H).

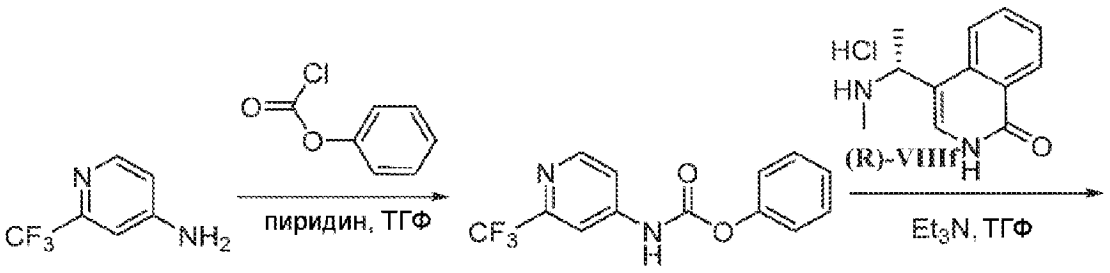
(R)-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d_5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (**Соединение 99**)

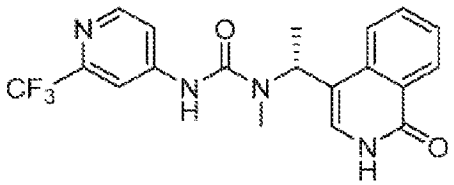


(R)-VIIIm 99

(R)-3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d_5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 99**) синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиочистого (R)-4-(1-((этил-d_5)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорида (**(R)-VIIIm**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и 1-бром-1,1,2,2,2-пентадейтериоэтана) и 3-хлор-4-фторфенил изоцианата. ЖХМС: m/z найдено 393,2/395,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,01 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,24 (с, 1H), 8,47 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,51-7,60 (м, 1H), 7,19-,29 (м, 2H), 7,09 (т, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,13 (м, 1H), 1,52 (д, 3H).

(R)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевина (**Соединение 95**)



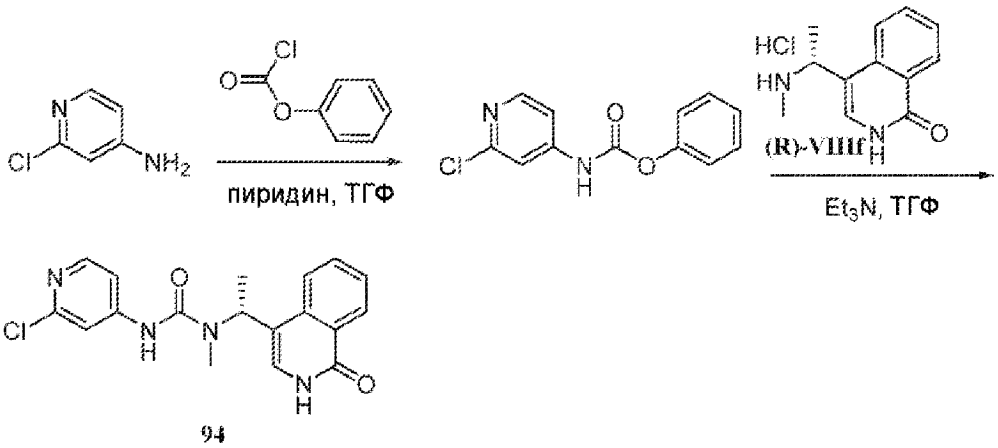


95

К раствору 0,83 г (5,12 ммоль, 1,0 экв.) 2-(трифторметил)пиридин-4-амина в 10 мл безводного ТГФ при 0°C в атмосфере азота добавляют 1,66 мл (20,48 ммоль, 4,0 экв.) пиридина, затем медленно добавляют 0,71 мл (5,63 ммоль, 1,1 экв.) фенилхлорформиата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Смесь затем разбавляют 25 мл воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 10 мл воды и 10 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (40g SiO_2, элюируя 10-70% этилацетатом/гексаном) с получением 1,41 г (4,0 ммоль, 97%) (фенил (2-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,38-7,48 (м, 2H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,15-7,30 (м, 2H).

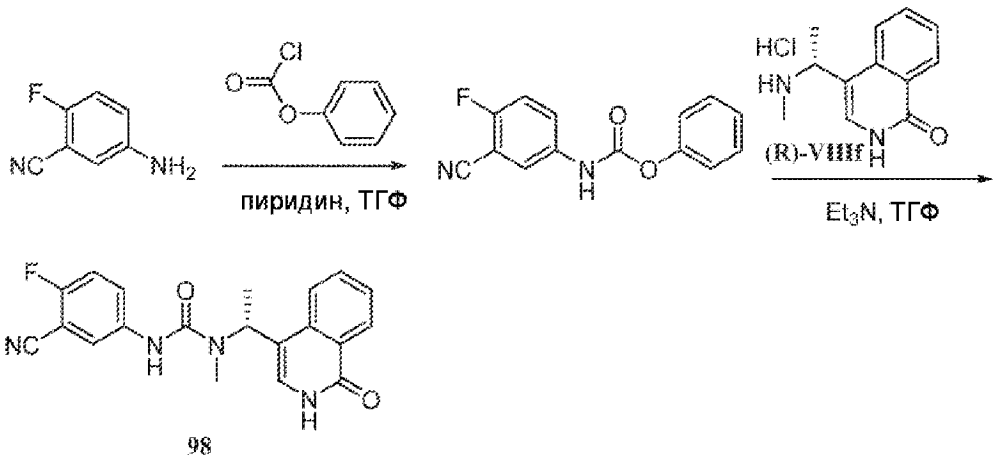
К смеси 53 мг (0,22 ммоль, 1,1 экв.) (R)-4-[1-(метиламино)этил]-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида ((**R)-VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**) и метилйодида) в 2 мл безводного ТГФ добавляют 77 мкл (0,56 ммоль, 2,8 экв.) триэтиламина, затем 56 мг (0,2 ммоль, 1,0 экв.) фенил (2-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамата и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 60 ч. Реакционную смесь загружают непосредственно в прекондиционированную 12 г колонку с диоксидом кремния, и продукт выделяют флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя 1-8% метанолом/метиленхлоридом) с получением 58 мг (0,13 ммоль, 67%) (R)-(1-метил-1-[1-(1-оксо-2H-изохинолин-4-ил)этил]-3-[2-(трифторметил)-4-пиридил]мочевины (**Соединение 95**, Энантиомер II). ЖХМС: m/z найдено 391,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,66 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (д, 1H), 8,37 (м, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,70-7,83 (м, 3H), 7,55 (м, 1H), 7,28 (д, 1H), 6,00 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 1,58 (д, 3H).

(R)-3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 94)



(R)-3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 94**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из (R)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида ((**R)-VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**)) и метилйодида и 2-хлорпиридин-4-амина. ЖХМС: m/z найдено 357,1/359,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,03 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,43 (д, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,24 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,69-7,80 (м, 2H), 7,60-7,67 (м, 1H), 7,46-7,58 (м, 2H), 7,14-7,21 (м, 1H), 5,83 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,45 (д, 3H).

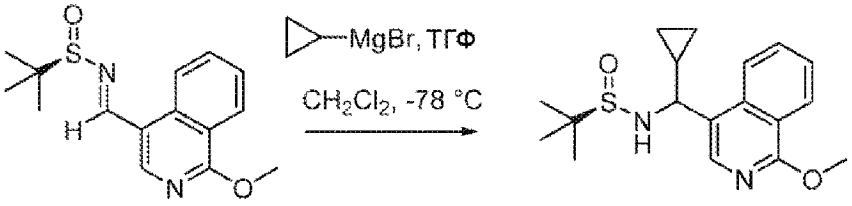
(R)-3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 98)



98

(R)-3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 98**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из (R)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида ((**R)-VIIIf**, полученного из (S)-N-((R)-1-(1-метокси изохинолин-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIa**)) и метилйодида и 5-амино-2-фторбензонитрила. ЖХМС: m/z найдено 365,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,95 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,43 (с, 1H), 8,47 (м, 1H), 7,80-7,88 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,17 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,12 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,58 (д, 3H).

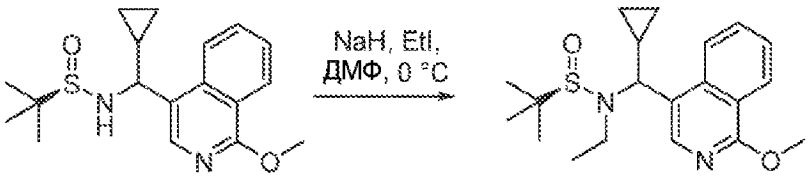
(R)-N-(Циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (XIIIc)



XIIb XIIIc

К раствору 0,5 г (5,17 ммоль, 1,0 е) (R)-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIb**, полученного из **Va** и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида) в 10 мл метиленхлорида при -78°C в атмосфере азота добавляют 35 мл (17,2 ммоль, 10,0 экв.) 0,5M раствора бромида циклопропилмагния в ТГФ, и смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасят 10 мл насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (нейтральный оксид алюминия, элюируя линейным градиентом 0-20% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,3 г (0,90 ммоль, 53%) (R)-N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIc**) в виде приблизительно 20:1 смеси диастереомеров. ЖХМС: m/z найдено 333,5 $[M+H]^+$.

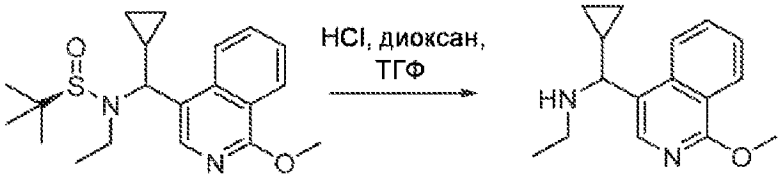
(R)-N-(Циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-N-этил-2-метилпропан-2-сульфинамид (XIVc)



XIIIc XIVc

К суспензии 0,3 г (3,01 ммоль, 1,0 экв.) (R)-N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIc**) в 10 мл ДМФ при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,07 г (1,84 ммоль, 2,0 экв.) 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле. Смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин и добавляют 0,2 мл (1,84 ммоль, 2,0 экв.) этилйодида. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Реакцию гасят 10 мл ледяной воды и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (нейтральный оксид алюминия, элюируя линейным градиентом 0-5% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением0,15 г (0,42 ммоль, 46%) (R)-N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-N-этил-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIVc**) в виде приблизительно 1:10 вмеси диастереомеров. ЖХМС: m/z найдено 361,5 $[M+H]^+$.

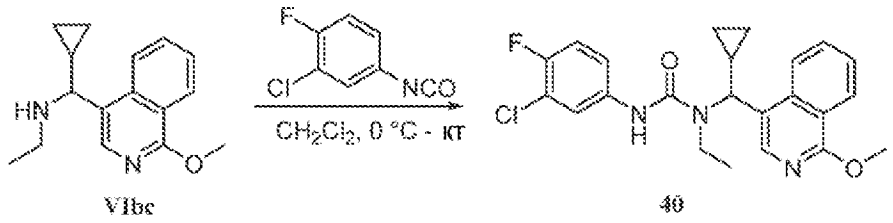
N-(Циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамин (VIbc)



XIVc VIbc

К раствору 0,25 г (0,69 ммоль, 1,0 экв.) (R)-N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-N-этил-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIVc**) в 10 мл ТГФ при 0°C добавляют 0,5 мл 4М раствора HCl в 1,4-диоксане и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют 5 мл ледяной водой, доводят pH до 8-9 с применением насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагируют 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,15 г (0,58 ммоль, 84%) N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамина (**VIbc**). ЖХМС: m/z найдено 257,5 $[M+H]^+$, ВУ=1,79 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,40-8,42 (м, 1H), 8,27-8,30 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,39 (д, 1H), 2,64-2,68 (м, 1H), 2,51-2,56 (м, 1H), 1,41-1,44 (м, 2H), 1,07 (т, 3H), 0,64-0,68 (м, 1H), 0,32-0,39 (м, 2H), 0,15-0,18 (м, 1H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина - Энантиомер I (Соединение 40)

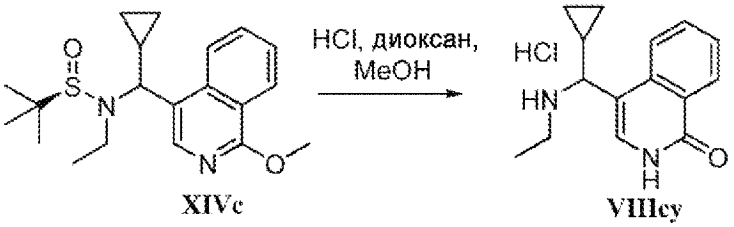


VIbc 40

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевину, Энантиомер I, синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамина (**VIbc**, ~20:1 смесь энантиомеров, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Хиральная аналитическая СЖХ: 92 и 4% с ВУ =3,12 и 4,23 мин, соответственно, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250 мм) 5μ, 70% CO_2:[0,5% диэтиламин в метанол], Скорость потока: 3,0 мл/мин. Основной энантиомер затем выделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 40**). ЖХМС: m/z найдено 428,2/430,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,87 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,42 (с, 1H), 8,35 (шс, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,75-7,79 (м, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 5,23 (д, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,32-3,35 (м, 1H), 3,19-3,23 (м, 1H), 1,79-1,83 (м, 1H), 0,59-0,72 (м, 6H), 0,19-0,23 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,12 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250 мм) 5μ, 70%CO_2:[0,5% диэтиламин в метанол], Скорость потока: 3,0 мл/мин.

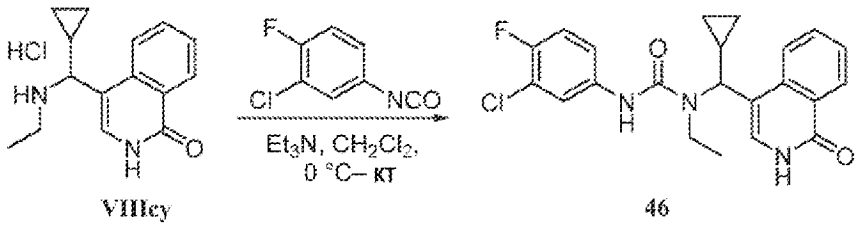
4-(Циклопропил(этиламино)метил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид (VIIIcy)



XIVc VIIIcy

К раствору 0,50 г (1,39 ммоль, 1,0 экв.) (R)-N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-N-этил-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XVIc**) в 10 мл метанола добавляют 2 мл 4М раствора HCl в 1,4-диоксане и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток растирают с 20 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 0,30 г 4-(циклопропил(этиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIcy**). ЖХМС: m/z найдено 243,3 $[M+H]^+$, ВУ=1,79 мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина - Энантиомер I (Соединение 46)

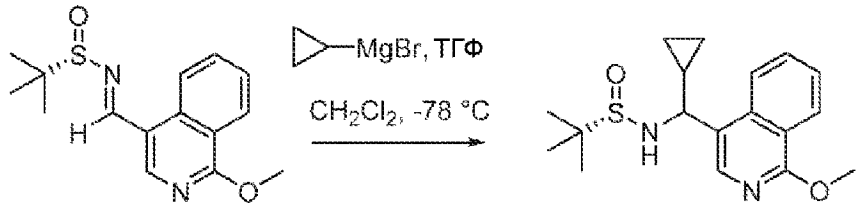


VIIIcy 46

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевину, Энантиомер I, синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического 4-(циклопропил(этиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIcy**, ~20:1 смесь энантиомеров, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Основной энантиомер затем выделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина - Энантиомер I (**Соединение46**). ЖХМС: m/z найдено 414,2/416,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,77 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,42 (шс, 1H), 8,34 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 7,44-7,56 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 4,97 (д, 1H), 3,19-3,33 (м, 2H), 1,61-1,66 (м, 1H), 0,73 (т, 3H), 0,52-0,69 (м, 3H), 0,20-0,23 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,97 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250 мм) 5μ, 60%CO_2/[0,5% диэтиламин в метаноле], сорастворитель, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

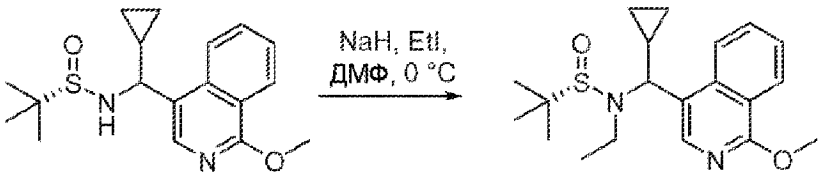
(S)-N-(Циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (XIIId)



XIIa XIIId

К раствору 1,5 г (5,17 ммоль, 1,0 е) (S)-N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIa**) в 150 мл метиленхлорида при -78°C в атмосфере азота добавляют 104 мл (51,72 ммоль, 10,0 экв.) 0,5M раствора бромида циклопропилмагния в ТГФ и смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Реакцию гасят 50 мл насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (нейтральный оксид алюминия, элюируя линейным градиентом 0-20% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 1,0 г (3,01 ммоль, 58%) (S)-N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIId**) в виде приблизительно 1:10 смеси диастереомеров. **ЖХМС**: m/z найдено 333,5 $[M+H]^+$.

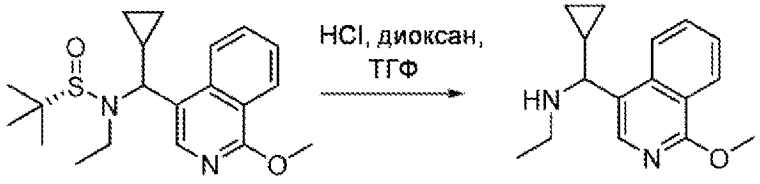
(S)-N-(Циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-N-этил-2-метилпропан-2-сульфинамид (XIVd)



XIIId **XIVd**

К суспензии 1,0 г (3,01 ммоль, 1,0 экв.) (S)-N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIId**) в 10 мл ДМФ при 0°С в атмосфере азота добавляют 0,24 г (6,02 ммоль, 2,0 экв.) 60% дисперсии гидрида натрия в минеральном масле. Смесь перемешивают при 0°С в течение 15 мин и добавляют 0,7 мл (6,02 ммоль, 2,0 экв.) этилйодида. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Реакцию гасят 30 мл ледяной воды и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (нейтральный оксид алюминия, элюируя линейным градиентом 0-5% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,65 г (1,80 ммоль, 60%) (S)-N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-N-этил-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIVd**) в виде приблизительно 1:10 смеси диастереомеров. ЖХМС: m/z найдено 361,5 $[M+H]^+$.

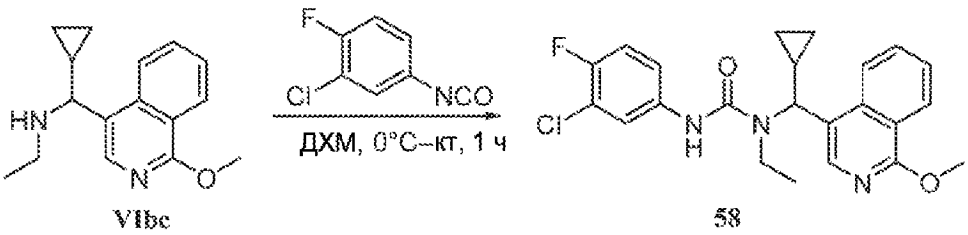
N-(Циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамин (VIbc)



XIVd **VIbc**

К раствору 0,25 г (0,69 ммоль, 1,0 экв.) (S)-N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-N-этил-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIVd**) в 10 мл ТГФ при 0°С добавляют 0,5 мл 4М раствора HCl в 1,4-диоксане и смесь перемешивают при 0°С в течение 2 ч. Смесь разбавляют 5 мл ледяной воды и доводят pH до 8-9 насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,15 г (0,58 ммоль, 84%) N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамина (**VIbc**). ЖХМС: m/z найдено 257,5 $[M+H]^+$, ВУ=1,79 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,40-8,42 (м, 1H), 8,27-8,30 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,39 (д, 1H), 2,64-2,68 (м, 1H), 2,51-2,56 (м, 1H), 1,41-1,44 (м, 2H), 1,07 (т, 3H), 0,64-0,68 (м, 1H), 0,32-0,39 (м, 2H), 0,15-0,18 (м, 1H).

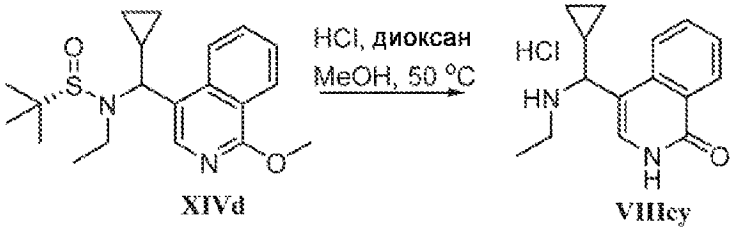
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина - Энантиомер II (Соединение 58)



3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевину, Энантиомер II, синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)этанамина (**VIbc**, ~ 1:10 смесь энантиомеров, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Хиральная аналитическая СЖХ:8 и 92% с ВУ=2,16 и 2,57 мин, соответственно [Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250) мм, 5μ, 70%CO_2/[0,5% диэтиламин в метаноле], скорость потока: 3,0 мл/мин]. Основной энантиомер затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: LuxCellulose-2 (250×30 мм) 5 μ, 80% CO2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

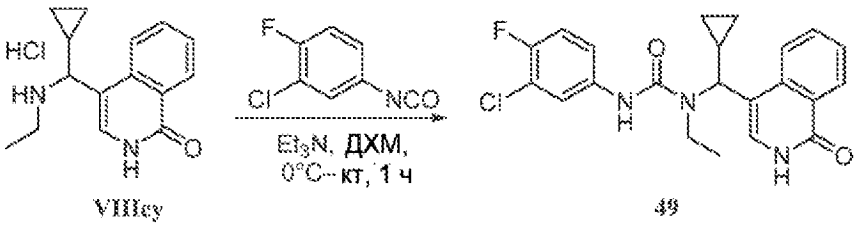
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина - Энантиомер II (**Соединение58**). ЖХМС: m/z найдено 428,2/430,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,86 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,42 (с, 1H), 8,35 (шс, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,75-7,79 (м, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 5,23 (д, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,32-3,35 (м, 1H), 3,19-3,23 (м, 1H), 1,79-1,83 (м, 1H), 0,59-0,72 (м, 6H), 0,19-0,23 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,57 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250) мм, 5μ, 70%CO_2/[0,5% диэтиламин в метаноле], 70% сорастворитель, Скорость потока: 3,0 мл/мин

4-(Циклопропил(этиламино)метил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид (VIIIcy)



К раствору 0,35 г (0,97 ммоль, 1,0 экв.) (S)-N-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-N-этил-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIVd**) в 10 мл метанола добавляют 0,5 мл 4М раствора HCl в 1,4-диоксане и смесь нагревают при 50°C в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растирают с 20 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 0,25 г (0,90 ммоль, 92%) 4-(циклопропил(этиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIcy**). ЖХМС: m/z найдено 243,3 $[M+H]^+$, ВУ=1,79 мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина Энантиомер II (Соединение 49)

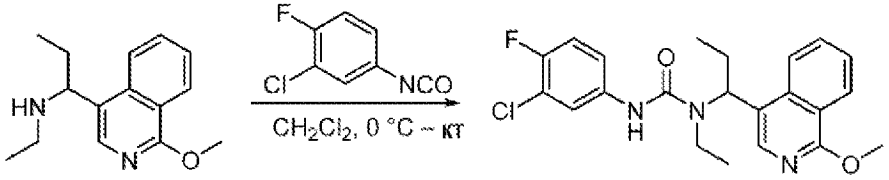


VIIIcy 49

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевину, Энантиомер II, синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического 4-(циклопропил(этиламино)метил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIcy**, ~1:10 смесь энантиомеров, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Основной энантиомер затем выделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина - Энантиомер II (**Соединение49**). ЖХМС: m/z найдено 414,2/416,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,10min (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,42 (шс, 1H), 8,34 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 7,44-7,56 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 4,97 (д, 1H), 3,19-3,33 (м, 2H), 1,61-1,66 (м, 1H), 0,73 (т, 3H), 0,52-0,69 (м, 3H), 0,20-0,23 (м, 1H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,69 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250 мм) 5μ, 60%CO_2/[0,5% диэтиламин в метанол], Скорость потока: 3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер II (Соединение 38)

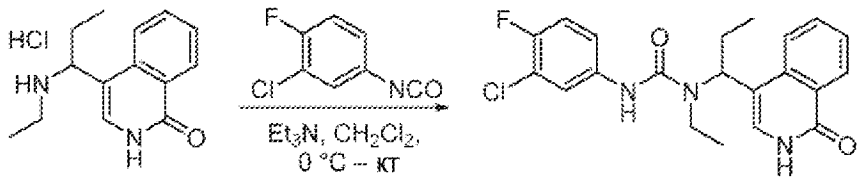


VIbd 38

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевину, Энантиомер II, синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического N-этил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропан-1-амина (**VIbd**, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида и бромида этилмагния) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 38**). ЖХМС: m/z найдено 416,4/418,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,34 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,78-7,82 (т, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 5,96 (т, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,25-3,27 (м, 1H), 3,07-3,09 (м, 1H), 2,07-2,13 (м, 2H), 0,97 (т, 3H), 0,52 (т, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер I (Соединение 39)

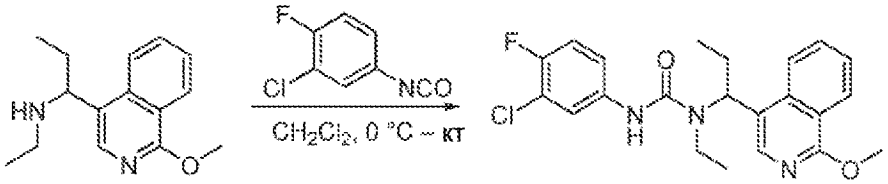


VIIIcz 39

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевину - Энантиомер I синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического N-этил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропан-1-амина гидрохлорида (**VIIIcz**, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида и бромида этилмагния) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Хиральная аналитическая СЖХ: 6 и 93% с ВУ =4,05 и 5,43 мин, соответственно [Колонка: Chiralcel OX-H (4,6×250) мм, 5μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин].Основной энантиомер затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralcel OX-H (250×30 мм) 5 μ, 85% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 39**). ЖХМС: m/z найдено 402,4/404,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шд, 1H), 8,33 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,84-7,89 (м, 2H), 7,73 (т, 1H), 7,47-7,56 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 5,66-5,72 (м, 1H), 3,28-3,39 (м, 1H), 3,06-3,12 (м, 1H), 1,86-1,96 (м, 2H), 0,93 (т, 3H), 0,64 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,43 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250 мм) 5μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер I (Соединение 36)

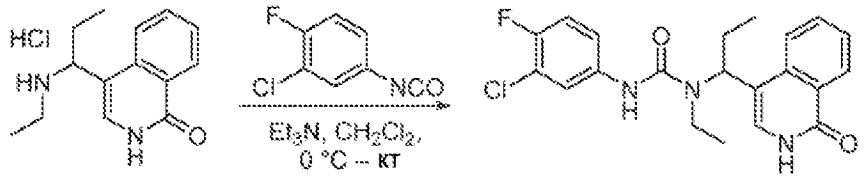


VIbd 36

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевину - Энантиомер I синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического N-этил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропан-1-амина (**VIbd**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и бромида этилмагния) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 36**). ЖХМС: m/z найдено 416,4/418,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,34 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,78-7,82 (т, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 7,39-7,34 (m 1H), 5,96 (т, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,25-3,27 (м, 1H), 3,07-3,09 (м, 1H), 2,07-2,13 (м, 2H), 0,97 (т, 3H), 0,52 (т, 3H).

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер II (Соединение 37)

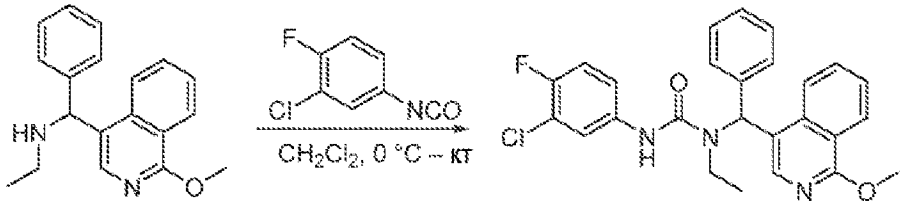


VIIIcz 37

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевину, Энантиомер II, синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического N-этил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропан-1-амина гидрохлорида (**VIIIcz**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и бромида этилмагния) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Основной энантиомер затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralcel OX-H (250×30 мм) 5 μ, 85% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина - Энантиомер II (**Соединение37**). ЖХМС: m/z найдено 402,4/404,4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,40 (шд, 1H), 8,33 (шс, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,84-7,89 (м, 2H), 7,73 (т, 1H), 7,47-7,56 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 5,66-5,72 (м, 1H), 3,28-3,39 (м, 1H), 3,06-3,12 (м, 1H), 1,86-1,96 (м, 2H), 0,93 (т, 3H), 0,64 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,05 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250 мм) 5μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина - Энантиомер I (Соединение 59)

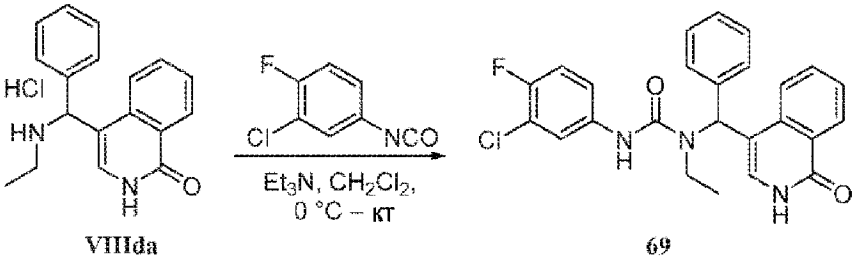


VIbe 59

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевину, Энантиомер I, синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)этанамина (**VIbe**, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида и бромида фенилмагния) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Основной энантиомер затем выделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H (250×30 мм) 5 μ, 85% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 59**). ЖХМС: m/z найдено 464,2/466,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,63 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,62 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,81-7,85 (м, 2H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,28-7,34 (м, 3H), 7,23-7,25 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,60-3,64 (м, 1H), 3,40-3,47 (м, 1H), 0,37 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,38 мин, Колонка: Chiralpak AD-H (4,6×250 мм) 5 м, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина - Энантиомер I (Соединение 69)

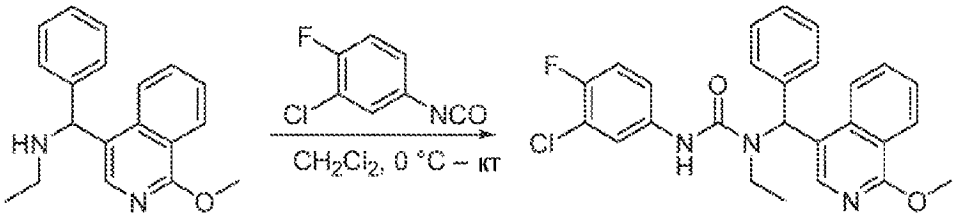


VIIIda 69

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевину - Энантиомер I - синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического 4-((этиламино)(фенил)метил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIda**, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида и бромида фенилмагния) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Основной энантиомер затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 60 г/мин.

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 69**). ЖХМС: m/z найдено 450,2/452,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,37 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,25 (шд, 1H) 8,60 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,83-7,85 (м, 1H), 7,76-7,78 (м, 1H), 7,70-7,72 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,27-7,34 (м, 4H), 7,07 (с, 1H), 6,53 (д, 1H), 3,60-3,68 (м, 1H), 3,35-3,41 (м, 1H), 0,48 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,76 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×250 мм) 5μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина - Энантиомер II (Соединение 60)



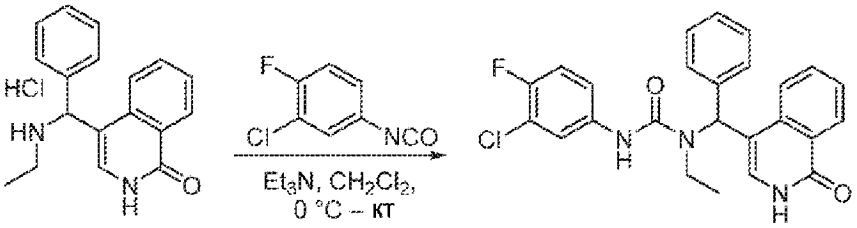
VIbe 60

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевину - Энантиомер II синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из N-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)этанамина (**VIbe**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и бромида фенилмагния) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Основной энантиомер затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H (250×30 мм) 5 μ, 85% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 60**). ЖХМС: m/z найдено 464,2/466,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,63 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,62 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,81-7,85 (м, 2H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,38-

7,42 (м, 2H), 7,28-7,34 (м, 3H), 7,23-7,25 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,60-3,64 (м, 1H), 3,40-3,47 (м, 1H), 0,37 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,97 мин, Колонка: Chiralpak AD-H (4,6×250 мм) 5 m, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина - Энантиомер II (Соединение 70)

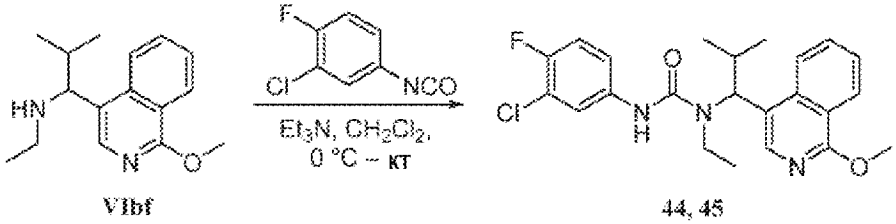


VIIIda 70

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевину - Энантиомер II синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического 4-((этиламино)(фенил)метил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIda**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и бромида фенилмагния) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Основной энантиомер затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 60 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 70**). ЖХМС: m/z найдено 450,2/452,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,37 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,25 (шд, 1H) 8,60 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,83-7,85 (м, 1H), 7,76-7,78 (м, 1H), 7,70-7,72 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,27-7,34 (м, 4H), 7,07 (с, 1H), 6,53 (д, 1H), 3,60-3,68 (м, 1H), 3,35-3,41 (м, 1H), 0,48 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=11,55 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×250 мм) 5μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевина (Соединения 44 и 45)



VIbf 44, 45

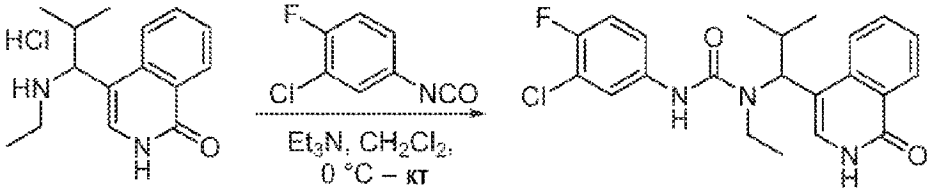
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевину синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического N-этил-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропан-1-амина гидрохлорида (**VIbf**, ~7:3 смесь энантиомеров, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и бромида изопропилмагния) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Хиральная аналитическая СЖХ: 71% и 29% с ВУ =2,87 и 4,76 мин, соответственно [Колонка: Chiralpak IC (4,6×250) мм, 5μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин].Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30

мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 44**). ЖХМС: m/z найдено 430,3/432,3 $[M+H]^+$; ВУ=6,06 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,28-8,33 (м, 2H), 8,20-8,23 (м, 2H), 7,78-7,84 (м, 2H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 5,72 (д, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,47-3,37 (м, 1H), 3,08-3,17 (м, 1H), 2,69-2,77 (м, 1H), 1,02 (д, 3H), 0,91 (д, 3H), 0,38 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,81 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250) мм, 5μ, Сорастворитель 0,5% диэтиламин в Метаноле, 80% Сорастворитель, Скорость потока: 3,0 мл/мин

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 45**). ЖХМС: m/z найдено 430,3/432,3 $[M+H]^+$; ВУ=6,07 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,28-8,33 (м, 2H), 8,20-8,23 (м, 2H), 7,78-7,84 (м, 2H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 5,72 (д, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,47-3,37 (м, 1H), 3,08-3,17 (м, 1H), 2,69-2,77 (м, 1H), 1,02 (д, 3H), 0,91 (д, 3H), 0,38 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,24 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250) мм, 5μ, Сорастворитель 0,5% диэтиламин в Метаноле, 80% Сорастворитель, Скорость потока: 3,0 мл/мин

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевина (Соединения 54 и 55)



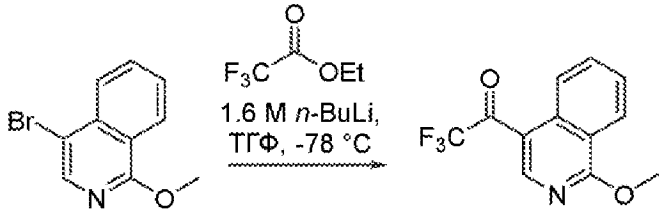
VIIIdb **54, 55**

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевину синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из скалемического 4-(1-(этиламино)-2-метилпропил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIdb**, ~7:3 смесь энантиомеров, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и бромида изопропилмагния) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Хиральная аналитическая СЖХ: 72% и 26% с ВУ =4,23 и 6,17 мин, соответственно [Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250) мм, 5μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин]. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-2 (250×30 мм) 5 μ, 75% CO_2/MeOH, Скорость потока 70 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 54**). ЖХМС: m/z найдено 416,2/418,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,60 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,42 (шд, 1H), 8,27 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 5,44 (д, 1H), 3,38-3,44 (м, 1H), 3,07-3,14 (м, 1H), 2,53-2,56 (м, 1H), 0,96 (д, 3H), 0,92 (д, 3H), 0,55 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,29 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250 мм), 5μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 55**). ЖХМС: m/z найдено 416,2/418,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,61 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,42 (шд, 1Н), 8,27 (шс, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,81-7,83 (м, 1Н), 7,70-7,75 (м, 1Н), 7,46-7,53 (м, 2Н), 7,28-7,35 (м, 2Н), 5,44 (д, 1Н), 3,38-3,44 (м, 1Н), 3,07-3,14 (м, 1Н), 2,53-2,56 (м, 1Н), 0,96 (д, 3Н), 0,92 (д, 3Н), 0,55 (т, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,27 мин, Колонка: Lux Cellulose-2 (4,6×250 мм), 5μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-он (Vw)

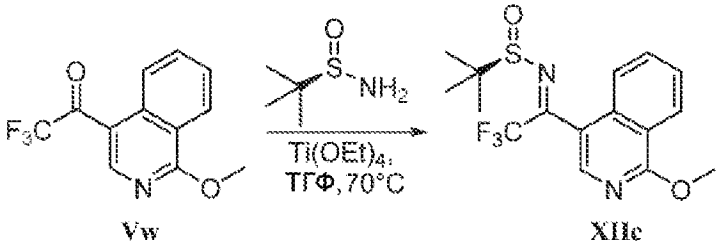


IVa **Vw**

К перемешиваемому раствору 1,0 г (4,20 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-1-метоксиизохинолина (**IVa**) в 40 мл безводного ТГФ при -78°С в атмосфере азота добавляют 3,9 мл (6,30 ммоль, 1,5 экв.) 1,6 М раствора n-BuLi в гексане. Смесь перемешивают при -78°С в течение 30 мин и добавляют 0,72 г (5,04 ммоль, 1,2 экв.) этилтрифторацетата по каплям в течение приблизительно 10 мин. Перемешивание продолжают в течение еще 1 ч и реакцию гасят 30 мл насыщенного водного хлорида аммония. Полученный раствор нагревают до комнатной температуры, разбавляют 30 мл воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (нейтральный оксид алюминия, элюируя линейным градиентом 5-10% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 0,6 г (2,35 ммоль, 56%) 2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vw**). ЖХМС: m/z найдено 256,4 $[M+H]^+$, ВУ=2,76 мин; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99-9,02 (м, 1Н), 8,87-8,89 (м, 1Н), 8,35-8,37 (м, 1Н), 7,85-7,89 (м, 1Н),7,64-7,68 (м, 1Н), 4,26 (с, 3Н).

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом.

(R)-2-Метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этилиден)пропан-2-сульфинамид (XIIc)



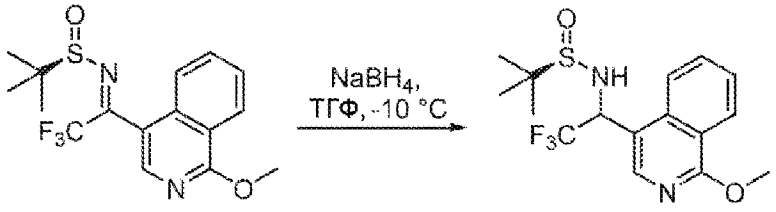
Vw **XIIc**

К раствору 0,6 г (2,35 ммоль, 1,0 экв.) 2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-она (**Vw**) в 10 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке добавляют 0,29 г (2,39

ммоль, 1,02 экв.) (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида, затем 1,07 г (4,70 ммоль, 2,0 экв.) тетраэтоксида титана и смесь перемешивают при 70°C в течение 15 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 40 мл ледяной воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,65 г неочищенного (R)-2-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этилиден)пропан-2-сульфинамида (**XIIc**). ЖХМС: m/z найдено 359,4 $[M+H]^+$, ВУ=2,76 мин.

Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом.

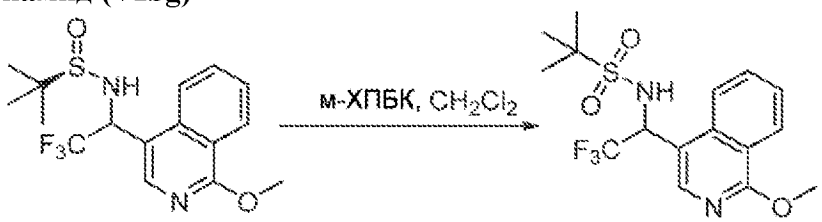
(R)-2-Метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-2-сульфинамид (XIIIe)



XIIc **XIIIe**

К раствору 0,65 г неочищенного (R)-2-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этилиден)пропан-2-сульфинамида (**XIIc**) в 10 мл ТГФ при -10°C добавляют 69 мг (1,81 ммоль, 1,0 экв.) боргидрида натрия и смесь перемешивают в течение 2 ч. Смесь затем разбавляют 20 мл ледяной воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (нейтральный оксид алюминия, элюируя линейным градиентом 10-15% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением0,4 г (1,11 ммоль, 47% из **Vw**) (R)-2-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-2-сульфинамида (**XIIIe** в виде ~20:1 смеси диастереомеров). ЖХМС: m/z найдено 361,5 $[M+H]^+$, ВУ=2,43 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,34 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,61-7,57(м, 1H), 5,49 (шс, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,96-3,95 (м, 1H), 1,23 (с, 9H). Вышеуказанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом..

2-Метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-2-сульфонамид (VIbg)

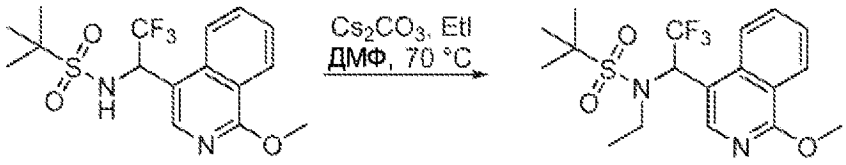


XIIIe **VIbg**

К раствору 1,3 г (3,61 ммоль, 1,0 экв.) (R)-2-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-2-сульфинамида (**XIIIe**) в 10 мл метиленхлорида

при 0°C добавляют 1,8 г (7,22 ммоль, 2,0 экв.) 70% *м*-ХПБК. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь затем разбавляют 25 мл воды и экстрагируют 3×40 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 1,2 г (3,19 ммоль, 88%) 2-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-2-сульфонамида (**VIbg**). ЖХМС: m/z найдено 377,5 $[M+H]^+$, ВУ=2,52 мин.

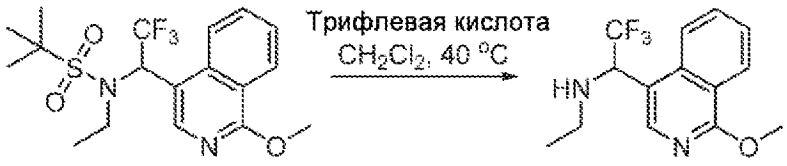
N-Этил-2-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-2-сульфонамид (VIIj)



VIbg VIIj

К раствору 1,2 г (3,19 ммоль, 1,0 экв.) 2-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-2-сульфонамида (**VIbg**, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида) в 10 мл ДМФ в атмосфере азота добавляют 3,16 г (9,69 ммоль, 3,0 экв.) карбоната цезия, затем 2,49 г (15,47 ммоль, 5,0 экв.) этилйодида и смесь нагревают при 70°C в течение 8 ч. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры, гасят 50 мл ледяной воды и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (нейтральный оксид алюминия, элюируя линейным градиентом 0-10% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 1,2 г (2,97 ммоль, 93%) N-этил-2-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-2-сульфонамида (**VIIj**), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,31-8,34 (м, 2H), 8,17-8,21 (м, 1H), 7,80-7,85 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 6,48-6,52 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,42-3,50 (м, 1H), 2,72-2,83 (м, 1H), 1,48 (шс, 9H), 1,02-1,13 (м, 3H).

N-Этил-2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амин (VIbh)

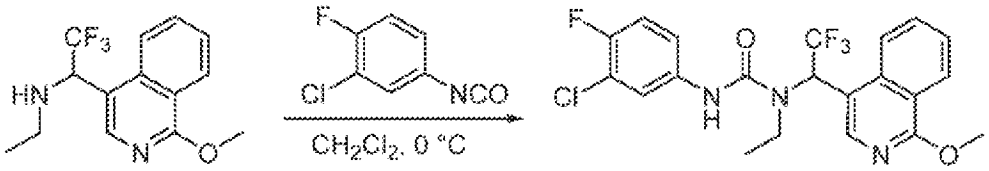


VIIj VIbh

К раствору 1,2 г (2,97 ммоль, 1,0 экв.) N-этил-2-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-2-сульфонамида (**VIIj**, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида) в 10 мл метиленхлорида добавляют 2,22 г (14,85 ммоль, 5,0 экв.) трифлевой кислоты, и смесь нагревают при 40°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, медленно разбавляют 5 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты

промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,8 г (2,81 ммоль, 94%) N-этил-2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIbh**). ЖХМС: m/z найдено 285,4 $[M+H]^+$, ВУ=2,28 мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I

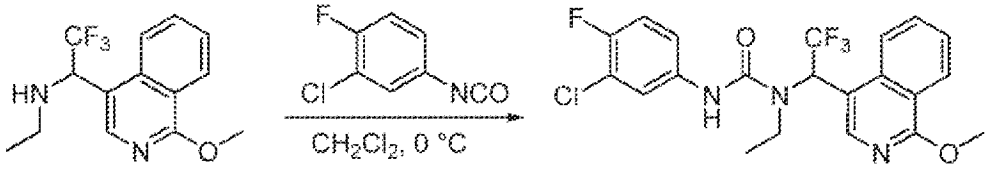


VIbh

К раствору 0,8 г (2,81 ммоль, 1,0 экв.) N-этил-2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIbh**, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида) в 10 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 0,48 г (2,81 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола, и смесь перемешивают в течение 2 ч. Смесь затем разбавляют 10 мл воды и экстрагируют 2×30 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 5-10% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 350 мг (0,77 ммоль, 27%) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 456,1 $[M+H]^+$, ВУ=2,61 мин; Хиральная аналитическая СЖХ: 94% и 3% при ВУ=6,71 мин и 11,52 мин, соответственно, Колонка: (R, R) Whelk-01 (4,6×250 мм) 5 μ, 80% CO_2/^{i}PrOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин. Основной энантиомер затем выделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 456,1/458,1 $[M+H]^+$, ВУ=6,74 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,75 (шс, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,90-7,93 (м, 1H), 7,83-7,86 (м, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 7,53-7,57 (м, 1H), 7,35-7,40 (м, 1H), 6,89-6,96 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,57-3,63 (м, 1H), 3,25-3,28 (м, 1H), 0,46 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,86 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (4,6×250 мм) 5 μ, 80% CO_2/^{i}PrOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (Соединение 75)



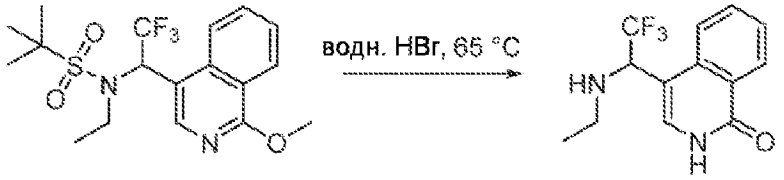
VIbh 75

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-

ил)этил)мочевину синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из N-этил-2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIbh**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Основной энантиомер затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 75**). ЖХМС: m/z найдено 456,1/458,1 $[M+H]^+$, ВУ=6,74 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,75 (шс, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,90-7,93 (м, 1H), 7,83-7,86 (м, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 7,53-7,57 (м, 1H), 7,35-7,40 (м, 1H), 6,89-6,96 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,57-3,63 (м, 1H), 3,25-3,28 (м, 1H), 0,46 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=11,29 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (4,6×250 мм) 5 μ, 80% CO_2/^{i}PrOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

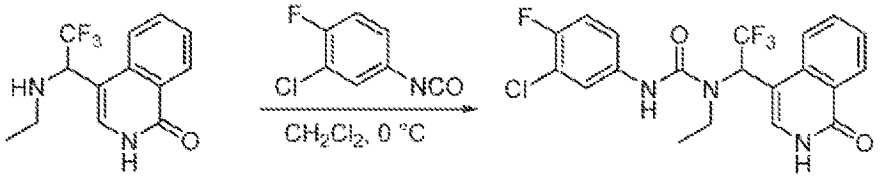
4-(1-(Этиламино)-2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1(2H)-он (VIIIdc)



VIIj VIIIdc

Раствор 0,8 г (1,98 ммоль, 1,0 экв.) N-этил-2-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)пропан-2-сульфонамида (**VIIIdc**, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида) в 4,8 мл 47% раствора водного HBr нагревают при 65°C в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают до pH>8 25 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,4 г (2,81 ммоль, 94%) 4-(1-(этиламино)-2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIdc**). ЖХМС: m/z найдено 271,4 $[M+H]^+$, ВУ=1,72 мин.

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (Соединение 74)



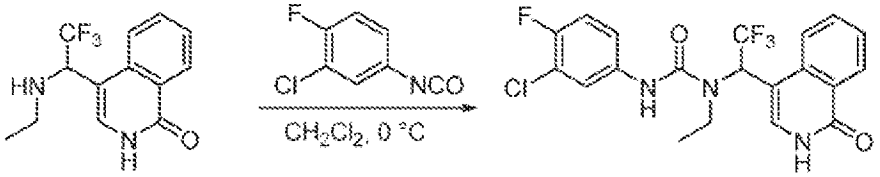
VIIIdc 74

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевину - Энантиомер I синтезируют по методике, описанной выше, из N-этил-2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIIIdc**, полученного из (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 442,34 $[M+H]^+$, ВУ=2,47 мин; Хиральная аналитическая СЖХ: 95% и 4% при ВУ=3,41 мин и 4,45 мин, соответственно, Колонка: Chiralcel OX-H (4,6×250 мм) 5 μ, 80%

CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин. Основной энантиомер затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralcel OX-H (250×30 мм) 5 μ, 90% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 74**) - ЖХМС: m/z найдено 442,2/444,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,62 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (шс, 1H), 8,74 (шс, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H), 7,71 (д, 1H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,37 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,64-6,69 (м, 1H), 3,56-3,63 (м, 1H), 3,28-3,36 (м, 1H), 0,63 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,45 мин, Колонка: Chiralcel OX-H (4,6×250 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (Соединение 76)

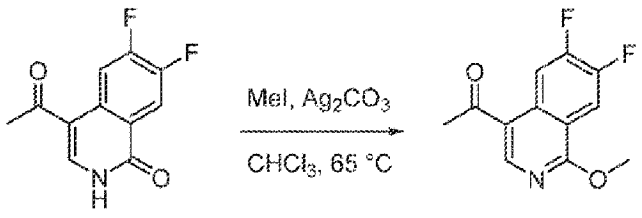


VIIIde 76

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевину - Энантиомер II синтезируют по методике, описанной выше, из N-этил-2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этан-1-амина (**VIIIde**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 442,34 $[M+H]^+$, ВУ=2,47 мин; Хиральная аналитическая СЖХ: 95% и 4% при ВУ=3,43 мин и 4,45 мин, соответственно, Колонка: Chiralcel OX-H (4,6×250 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин. Основной энантиомер затем выделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralcel OX-H (250×30 мм) 5 μ, 90% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 76**) - ЖХМС: m/z найдено 442,2/444,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,62 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (шс, 1H), 8,74 (шс, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H), 7,71 (д, 1H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,37 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,64-6,69 (м, 1H), 3,56-3,63 (м, 1H), 3,28-3,36 (м, 1H), 0,63 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,49 мин, Колонка: Chiralcel OX-H (4,6×250 мм) 5 μ, 80% CO_2/MeOH, Скорость потока: 3,0 мл/мин.

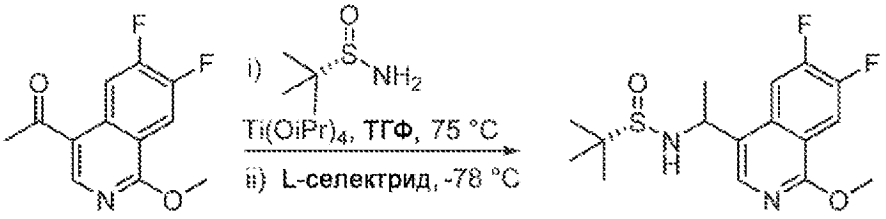
1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этенон (Vg)



XXd Vg

Смесь 2,5 мл (40,3 ммоль) йодметана, 7,4 г (26,9 ммоль) карбоната серебра и 3,0 г (13,4 ммоль) 4-ацетил-6,7-дифтор-2H-изохинолин-1-она (**XXd**) в 70 мл хлороформа в герметично закрытой пробирке нагревают при 65°C в течение 24 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 32 мл этилацетата и 8 мл ацетонитрил. Смесь затем фильтруют через CELITE® и слой промывают 100 мл этилацетата. Объединенный фильтрат выпаривают в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 0-50% этилацетата/гексана) с получением 2,1 г (8,7 ммоль, 65%) 1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этенона (**Vg**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01(м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 2,70 (с, 3H).

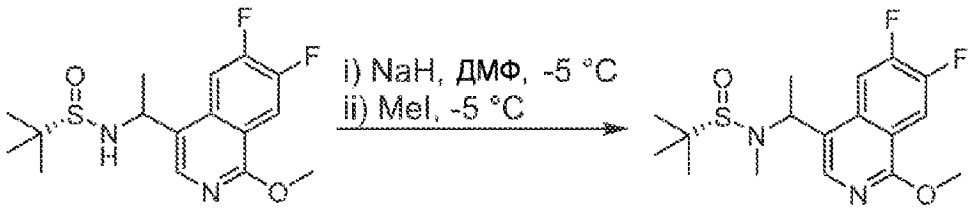
(S)-N-[1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (XIIIb)



Vg XIIIb

К смеси 1,83 г (7,72 ммоль, 1,0 экв.) 1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этанона (**Vg**) и 1,22 г (10,03 ммоль, 1,3 экв.) (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида в 2,2 мл безводного ТГФ в герметично закрытой пробирке добавляют 4,57 мл (15,44 ммоль, 2,0 экв.) тетраизопропоксититана и смесь нагревают при 80°C в течение 26 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 35 мл ТГФ. Смесь дополнительно охлаждают до -78°C в атмосфере азота и добавляют 7,73 мл (7,73 ммоль, 1,0 экв.) 1 М раствора L-селектрида в ТГФ, и смесь перемешивают при -78°C в течение 90 минут. Дополнительную порцию добавляют 0,3 мл (0,3 ммоль) 1 М раствора L-селектрида в ТГФ и перемешивание продолжают в течение еще 45 мин. Смесь затем разбавляют 10 мл метанола и охлаждающую баню удаляют. При нагревании до комнатной температуры, смесь разбавляют 70 мл 1:6 *об./об.* ацетонитрила/этилацетата и добавляют к 10 мл быстро перемешиваемого насыщенного раствора соли. После перемешивания в течение 10 минут, смесь фильтруют через CELITE® и слой промывают 20 мл этилацетата. Объединенный фильтрат выпаривают в вакууме и основной диастереомер выделяют флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 0-100% этилацетата/метиленхлорида) с получением 1,70 г (4,96 ммоль, 64%) диастереомерно чистого (S)-N-[1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (**XIIIb**), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98-8,08 (м, 2H), 7,83 (м, 1H), 4,91-5,02 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,34 (д, 1H), 1,73 (д, 3H), 1,21 (с, 9H).

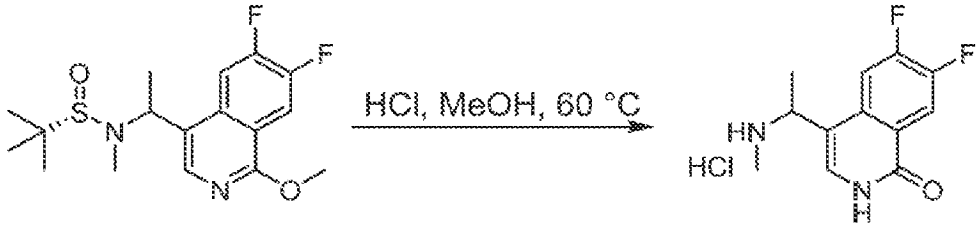
(S)-N-(1-(6,7-дифтор-1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (XIVb)



XIIIb XIVb

К раствору 1,47 г (4,29 ммоль, 1,0 экв.) диастереомерно чистого (S)-N-[1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIb**) в 22 мл безводного ДМФ в атмосфере азота при -5°C добавляют 0,31 г (7,73 ммоль, 1,8 экв.) 60% дисперсии гидрида натрия в минеральном масле. Смесь перемешивают при -5°C в течение 25 минут и добавляют 0,53 мл (8,59 ммоль, 2,0 экв.) йодметана. Смесь перемешивают при -5°C в течение еще 20 мин и затем гасят добавлением 30 мл воды. Смесь затем экстрагируют 2×50 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывают 2×30 мл воды затем 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 0% - 5% MeOH/ДХМ) с получением 1,39 (3,90 ммоль, 90%) (S)-N-[1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-N,2-диметилпропан-2-сульфинамида (**XIVb**). ЖХМС: m/z найдено 357,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,73 мин (Способ А). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97-8,07 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 5,00-5,11 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,75 (д, 3H), 1,24 (с, 9H).

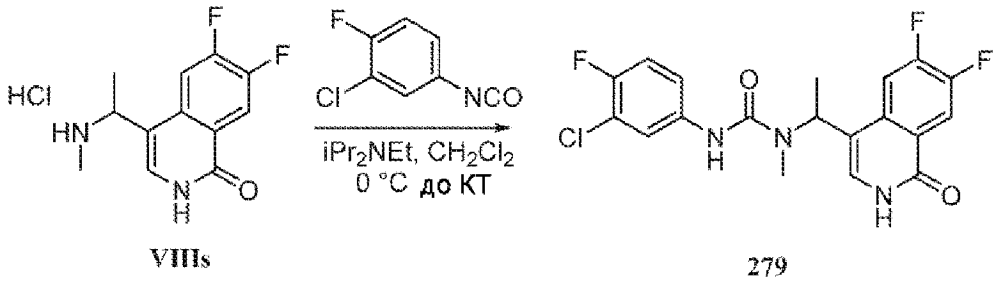
6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид (VIIIs)



XIVb VIIIs

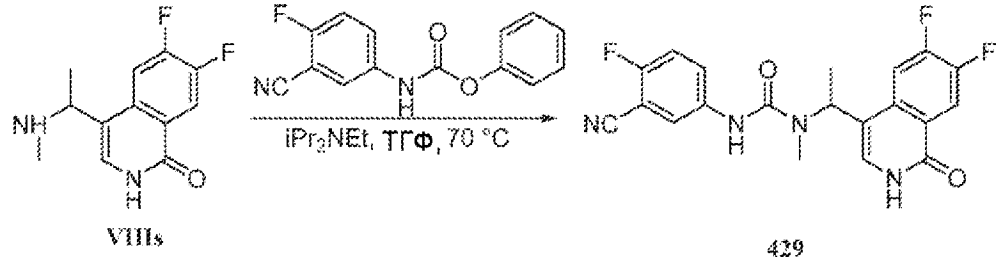
К раствору 1,39 г (3,90 ммоль, 1,0 экв.) (S)-N-[1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-N,2-диметилпропан-2-сульфинамида (**XIVb**) в 14 мл метанола в герметично закрытой пробирке добавляют 13 мл (39,0 ммоль, 10 экв.) 3 М раствора HCl в метаноле и смесь нагревают при 60°C в течение 15 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток затем растирают с 2×10 мл диэтилового эфира с получением 1,09 г 6,7-дифтор-4-[1-(метиламино)этил]-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,22 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,81-4,92 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,73 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединение 279)



К смеси 23 мг (0,08 ммоль, 1,0 экв.) 6,7-дифтор-4-[1-(метиламино)этил]-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида (**VIIIs**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и метилйодида) в 1,8 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 37 мкл (0,21 ммоль, 2,6 экв.) N,N-диизопропилэтиламина, затем раствор 11 мкл (0,08 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианато-бензола в 0,5 мл метиленхлорида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 10 мин. Смесь затем загружают непосредственно в предварительно уравновешенную колонку с диоксидом кремния и продукт выделяют флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 0,5%-7% метанол/метиленхлорид) с получением 26 мг (0,06 ммоль, 75%) 3-(3-хлор-4-фтор-фенил)-1-[1-(6,7-дифтор-1-оксо-2H-изохинолин-4-ил)этил]-1-метилмочевины в качестве единственного энантиомера (**Соединение 279**, Энантиомер II). ЖХМС: m/z найдено 410,2/412,3 [M+H]+, ВУ=4,32 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,63 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,78 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,42 (д, 3H).

3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 429)

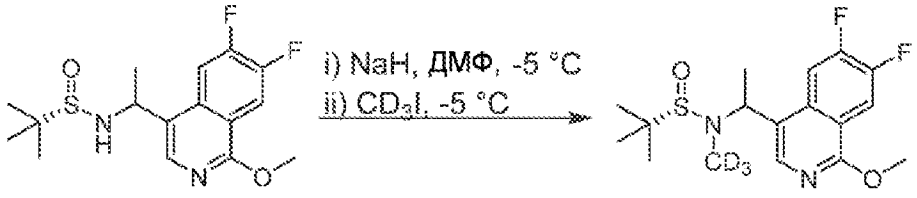


3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину в качестве единственного энантиомера (**Соединение 429**) синтезируют по методике, описанной выше, из энантиомерно чистого 6,7-дифтор-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIs**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и метилйодида) и фенил (3-циано-4-фторфенил)карбамата.

3-(3-Циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 429**), ЖХМС: m/z найдено 401,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,81 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,62 (шс, 1H), 8,65 (шс, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 8,00-8,03 (м, 1H), 7,85-7,89 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,23 (д, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,43 (д, 3H).

(S)-N-(1-(6,7-дифтор-1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метил-N-(метил-

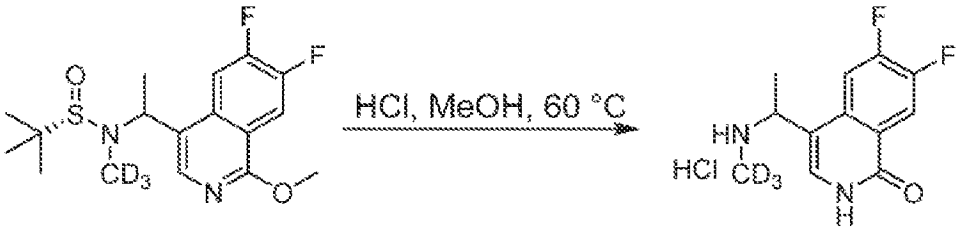
d_3)пропан-2-сульфинамид (XIVe)



XIIIb XIVe

К раствору 43 мг (0,13 ммоль, 1,0 экв.) диастереомерно чистого (S)-N-[1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIb,** полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и L-селектрида) в 3 мл безводного ДМФ в атмосфере азота при -5°C добавляют 10 мг (0,25 ммоль, 2,0 экв.) 60% дисперсии гидрида натрия в минеральном масле. Смесь перемешивают при -5°C в течение 25 минут и добавляют 16 мкл (0,23 ммоль, 2,0 экв.) тридейтерио(йод)метана. Смесь перемешивают при -5°C в течение еще 15 мин и затем гасят добавлением 15 мл воды. Смесь затем экстрагируют 2×15 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывают 2×10 мл воды затем 10 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 20% - 100% этилацетата/гексана) с получением 36 мг (0,1 ммоль, 80%) (S)-N-(1-(6,7-дифтор-1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метил-N-(метил-d_3)пропан-2-сульфинамида (**XIVe**). ЖХМС: m/z найдено 360,3 $[M+H]^+$, ВУ=1,01 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97-8,07 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 5,05 (кв,1H), 4,12 (с, 3H), 1,75 (д, 3H), 1,24 (с, 9H).

6,7-дифтор-4-(1-((метил-d_3)амино)этил)изохинолин-1(2H)-он гидрохлорид (VIIIde)

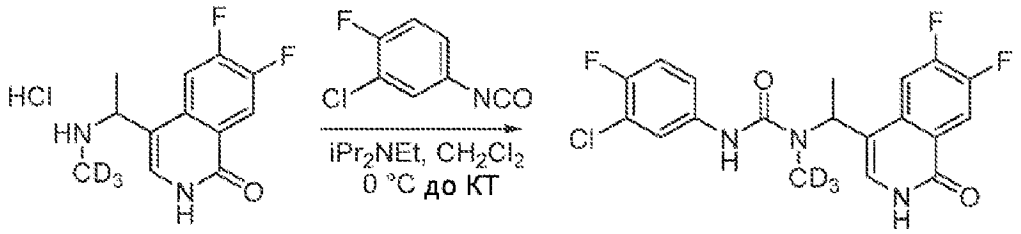


XIVe VIIIde

К раствору 36 мг (0,10 ммоль, 1,0 экв.) (S)-N-(1-(6,7-дифтор-1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метил-N-(метил-d_3)пропан-2-сульфинамида (**XIVe**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и L-селектрида) в 3 мл метанола в пробирке под давлением добавляют 0,34 мл (1,01 ммоль, 10 экв.) 3 М раствора HCl в метаноле. Сосуд герметично закрывают и смесь нагревают при 60°C в течение 15 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток затем растирают с 2×5 мл диэтилового эфира с получением 27 мг (0,08 ммоль, 96%) 6,7-дифтор-4-(1-((метил-d_3)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,21 (м, 2H), 7,95 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,89 (м, 1H), 1,73 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-

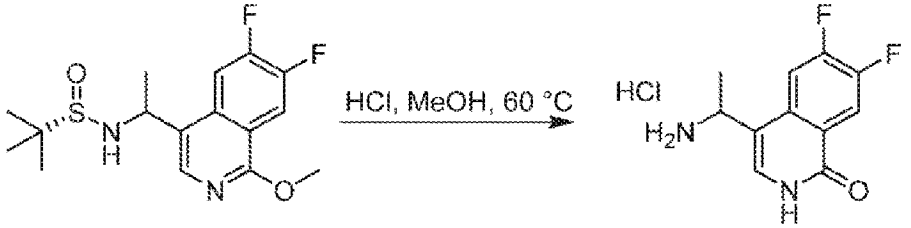
ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевина(Соединение 472)



VIIIde 472

К смеси 27 мг (0,10 ммоль, 1,0 экв.) 6,7-дифтор-4-[1-((метил-d_3)амино)этил]-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида (**VIIIde**, полученного из (S)-N-(1-(6,7-дифтор-1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метил-N-(метил-d_3)пропан-2-сульфинамида (**XIVe**)) в 1,8 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 42 мкл (0,24 ммоль, 2,4 экв.) N,N-диизопропилэтиламина, затем раствор 12 мкл (0,10 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола в 0,5 мл метиленхлорида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 10 мин. Смесь затем загружают непосредственно в предварительно уравновешенную колонку с диоксидом кремния и продукт выделяют флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 0,5% - 7% метанол/метиленхлорид) с получением 30 мг (0,07 ммоль, 75%) 3-(3-хлор-4-фтор-фенил)-1-[1-(6,7-дифтор-1-оксо-2H-изохинолин-4-ил)этил]-1-(метил-d_3)-мочевины **(Соединение 472)**. ЖХМС: m/z найдено 413,2/415,2 [M+H]+, ВУ=4,31 мин (Способ A); ^{1}НЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,64 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,78-7,86 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,77 (кв,1H), 1,42 (д, 3H).

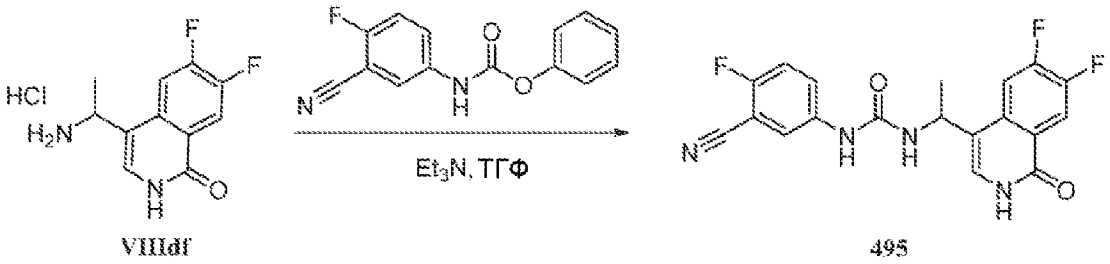
4-(1-Аминоэтил)-6,7-дифтор-2H-изохинолин-1-он гидрохлорид (VIIIdf)



XIIIb VIIIdf

К раствору 61 мг (0,18 ммоль, 1,0 экв.) диастереомерно чистого(S)-N-[1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (**XIIIb**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и L-селектрида) в 3 мл метанола в герметично закрытой пробирке добавляют 6 мл (1,8 ммоль, 10,0 экв.) 3 М раствора HCl в метаноле. Сосуд герметично закрывают и смесь нагревают при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток растирают с 2×5 мл диэтилового эфира и остаток сушат в высоком вакууме с получением 48 мг 4-(1-аминоэтил)-6,7-дифтор-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида (0,18 ммоль, 100%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,92 (м, 1H), 1,71 (д, 3H).

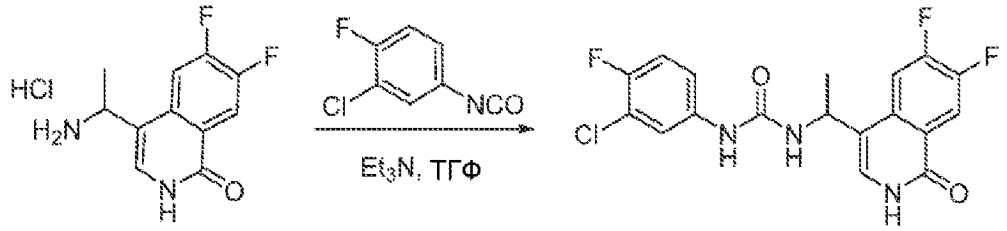
1-(3-Циано-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 495)



VIIIdf 495

Энантиомерно чистую 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 495**) синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-аминоэтил)-6,7-дифтор-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида (**VIIIdf**, полученного из (S)-N-[1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (**XIIIb**)) и фенил N-(3-циано-4-фторфенил)карбамата. ЖХМС: m/z найдено 387 $[M+H]^+$, ВУ=2,76 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,51 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,11 (кв, 1H), 1,45 (д, 3H).

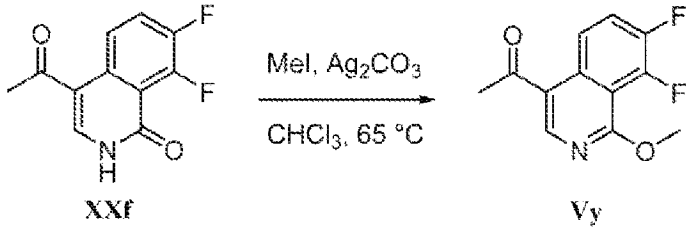
1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 480)



VIIIdf 480

Энантиомерно чистую 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину **(Соединение 480)** синтезируют по методике, описанной выше, из 4-(1-аминоэтил)-6,7-дифтор-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида (**VIIIdf**, полученного из (S)-N-[1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (**XIIIb**)) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 396/398 $[M+H]^+$, ВУ=2,84 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,51 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,17-7,32 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 5,09 (м, 1H), 1,45 (д, 3H).

1-(7,8-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этенон (Vy)

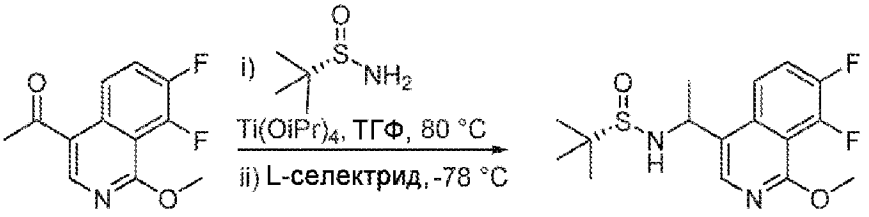


XXf Vy

Смесь 2,51 мл (40,3 ммоль, 3,0 экв.) йодметана, 7,41 г (26,9 ммоль, 2,0 экв.) карбоната серебра и 3,0 г (13,44 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-7, 8-дифтор-2H-изохинолин-1-она (**XXf**) в 80 мл хлороформа в герметично закрытой пробирке нагревают при 65°C в

течение 24 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 32 мл этилацетата и 8 мл ацетонитрила. Смесь затем фильтруют через слой CELITE® и слой промывают 100 мл этилацетата. Объединенный фильтрат выпаривают в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 0-90% этилацетат/гексана) с получением 2,03 г (8,56 ммоль, 64%) 1-(6,7-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этенона (**Vy**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,61 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 2,71 (с, 3H).

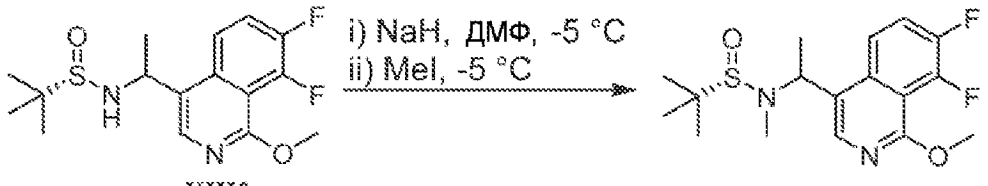
(S)-N-[1-(7,8-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (XIIIf)



Vy XIIIf

К смеси 2,00 г (8,43 ммоль, 1,0 экв.) 1-(7,8-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этанона (**Vy**) и 1,33 г (10,96 ммоль, 1,3 экв.) (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида в 2,4 мл безводного ТГФ в герметично закрытой пробирке добавляют 5,00 мл (16,86 ммоль, 2,0 экв.) тетраизопропоксититана и смесь нагревают при 80°C в течение 25 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 37 мл ТГФ. Смесь дополнительно охлаждают до -78°C в атмосфере азота и 8,43 мл (8,43 ммоль, 1,0 экв.) 1 М раствора L-селектрида в ТГФ добавляют и смесь перемешивают при -78°C в течение 160 мин. Добавляют дополнительную 0,8 мл (0,8 ммоль, 0,1 экв.) порцию 1 М раствора L-селектриде в ТГФ и смесь перемешивают при -78°C в течение еще 45 мин. Смесь затем разбавляют 10 мл метанола, охлаждающую баню удаляют и смесь добавляют к 10 мл быстро перемешиваемого насыщенного раствора соли и разбавляют 70 мл 1:4 *об./об.* ацетонитрила/этилацетата. После перемешивания в течение 10 минут, смесь фильтруют через слой CELITE® и слой промывают 20 мл этилацетата. Объединенный фильтрат выпаривают в вакууме и основной диастереомер выделяют флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 0-80% этилацетата/метиленхлорид) с получением 1,65 г (4,82 ммоль, 57%) диастереомерно чистого (S)-N-[1-(7,8-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (**XIIIf**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (т, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,48-7,59 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,34 (д, 1H), 1,73 (д, 3H), 1,19 (с, 9H).

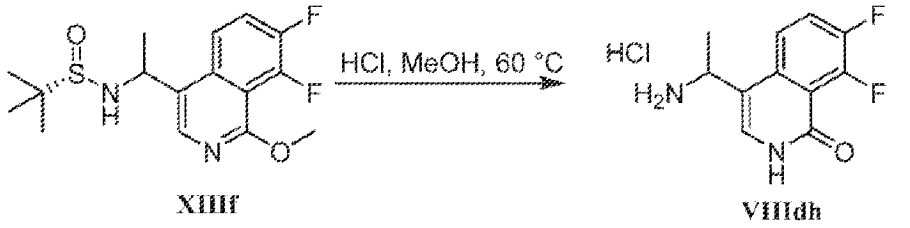
(S)-N-(1-(7,8-дифтор-1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-N,2-диметилпропан-2-сульфинамид (XIVf)



XIIIf XIVf

К раствору 1,64 г (4,79 ммоль, 1,0 экв.) диастереомерно чистого (S)-N-[1-(7,8-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIf**) в 24 мл безводного ДМФ в атмосфере азота при -5°C добавляют 340 мг (8,62 ммоль, 1,8 экв.) 60% дисперсии гидрида натрия в минеральном масле. Смесь перемешивают при -5°C в течение 25 минут и добавляют 0,6 мл (9,58 ммоль, 2,0 экв.) йодметана. Смесь перемешивают при -5°C в течение еще 30 мин и затем гасят добавлением 35 мл воды. Смесь затем экстрагируют 2×50 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывают 2×30 мл воды затем 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 0,5-7% MeOH/ДХМ) с получением 1,54 г (90%) (S)-N-[1-(7,8-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-N,2-диметилпропан-2-сульфинамида (**XIVf**). ЖХМС: m/z найдено 357,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,47 мин (Способ А). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (д, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 5,07-5,18 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,75 (д, 3H), 1,21 (с, 9H).

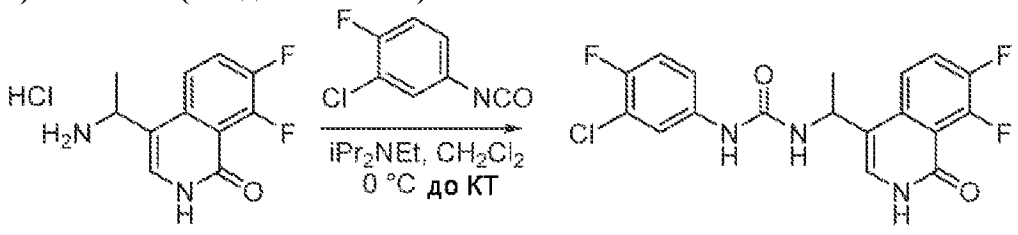
4-(1-Аминоэтил)-7,8-дифтор-2H-изохинолин-1-он гидрохлорид (VIIIdh)



XIIIf VIIIdh

К раствору 61 мг (0,18 ммоль, 1,0 экв.) диастереомерно чистого(S)-N-[1-(7,8-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (**XIIIf**) в 1 мл метанола в герметично закрытой пробирке добавляют 0,6 мл (1,8 ммоль, 10,0 экв.) 3 М раствора HCl в метаноле. Сосуд герметично закрывают и смесь нагревают при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток растирают с 2×8 мл диэтилового эфира и остаток сушат в высоком вакууме с получением 49 мг 4-(1-аминоэтил)-7,8-дифтор-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида (0,18 ммоль, 100%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,80 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 1,70 (д, 3H).

1-(3-Хлор-4-фторфенил)-3-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 500)

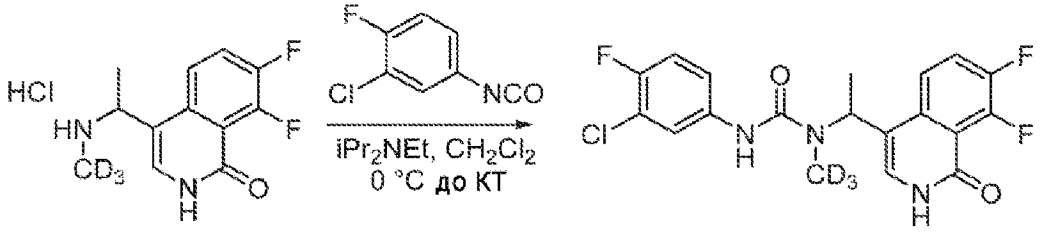


VIIIdh 500

К смеси 29 мг (0,11 ммоль, 1,0 экв.) 4-(1-аминоэтил)-7,8-дифторизохинолин-1(2H)-она гидрохлорида (**VIIIdh**, полученного из (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и 1-(7,8-дифтор-1-метокси-4-изохинолил)этанона) в 1,8 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 39

мкл (0,22 ммоль, 2,6 экв.) N,N-диизопропилэтиламина, затем раствор 14 мкл (0,11 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола в 0,5 мл метиленхлорида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 60 мин. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток ресуспендируют в 4 мл воды. Полученный осадок собирают вакуумной фильтрацией и промывают 5 мл воды затем 5 мл 1:1 *об.:об.* метиленхлорида/гексана. Продукт растирают с 15 мл горячего этилацетата и выдерживают в течение ночи. Продукт собирают вакуумной фильтрацией и сушат в 50°C вакуумной печи с получением 13 мг (28%) 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (**Соединение 500**) в качестве единственного энантиомера. ЖХМС: m/z найдено 396,2/398,2 [M+H]+, ВУ=3,89 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,41 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,83-7,95 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 5,11 (м, 1H), 1,44 (д, 3H).

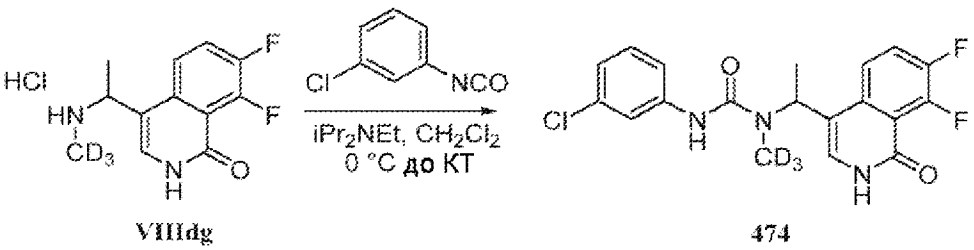
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевина (Соединение 473)



VIIIdg 473

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевину (**Соединение 473**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 7,8-дифтор-4-(1-((метил-d_3)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIdg**, полученного из (S)-N-(1-(7,8-дифтор-1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метил-N-(метил-d_3)пропан-2-сульфинамида) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 413/415 $[M+H]^+$, ВУ=2,91 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,51 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,82-7,95 (м, 2H), 7,44-7,55 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,77 (кв, 1H), 1,41 (д, 3H).

3-(3-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d3)мочевина (Соединение 474)



VIIIdg 474

3-(3-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d3)мочевину (**Соединение 474**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 7,8-дифтор-4-(1-((метил-d_3)амино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**VIIIdg**, полученного из

(S)-N-(1-(7,8-дифтор-1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-2-метил-N-(метил-d_3)пропан-2-сульфинамида) и 1-хлор-3-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 395/397 $[M+H]^+$, ВУ=2,88 мин (Способ В); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 7,83-7,95 (м, 1Н), 7,76 (т, 1Н), 7,44-7,56 (м, 2Н), 7,27 (т, 1Н), 7,15 (с, 1Н), 7,00 (м, 1Н), 5,78 (кв, 1Н), 1,41 (д, 3Н).

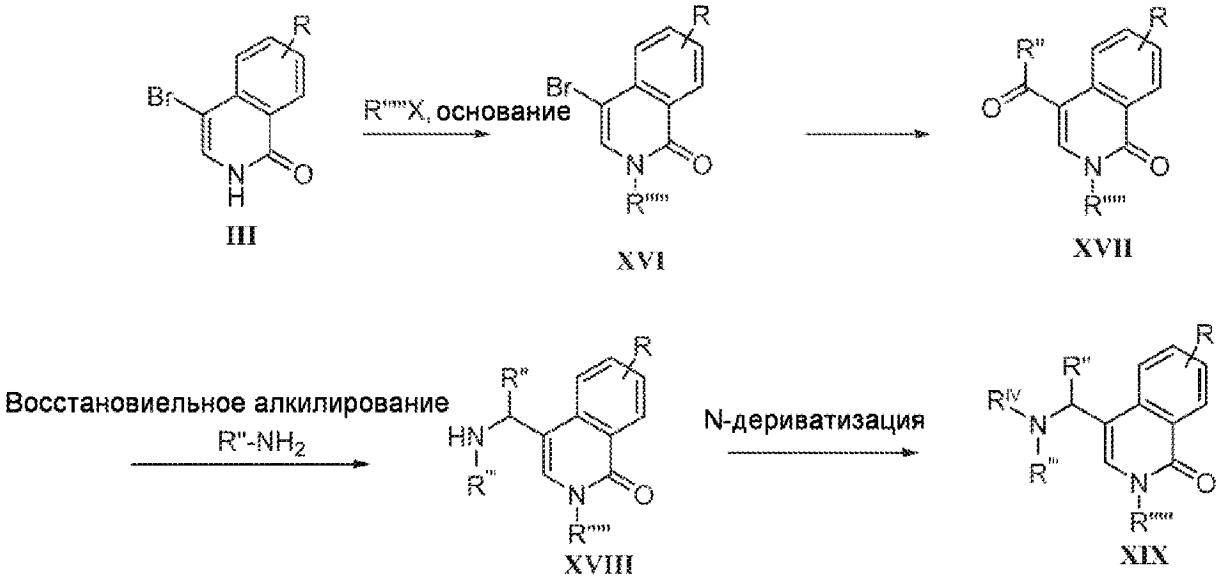
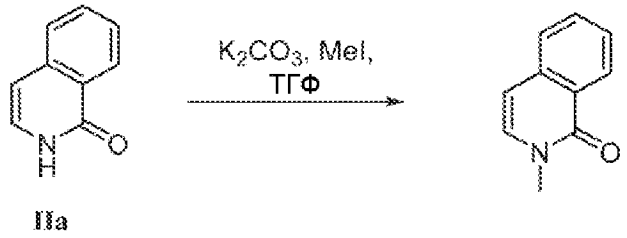


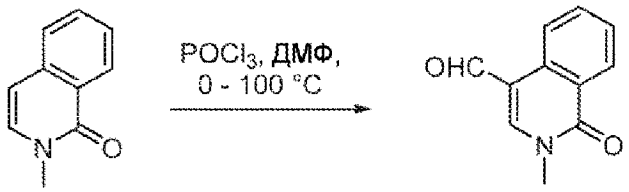
Схема 6.

2-Метилизохинолин-1(2Н)-он



К раствору 5,0 г (34,5 ммоль, 1,0 экв.) изохинолин-1(2Н)-она (**IIa**) в 50 мл ТГФ при 0°С добавляют 14,3 г (103,4 ммоль, 3,0 экв.) карбоната калия, затем 7,0 г (51,7 ммоль, 1,5 экв.) метилйодида. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл холодной воды и экстрагируют 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя 10% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 3,0 г (18,9 ммоль, 55%) 2-метилизохинолин-1(2Н)-она. ЖХМС: m/z найдено 160,0 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц $CDCl_3$) δ 8,42 (с, 1Н), 7,59-7,64 (дт, 1Н), 7,45-7,51 (м, 2Н), 7,05-7,07 (д, 1Н), 6,46-6,49 (д, 1Н), 3,60 (с, 3Н).

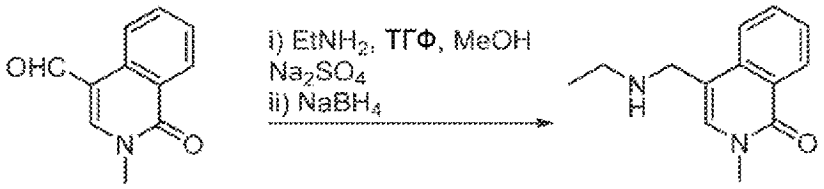
2-Метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбальдегид (XVIIc)



XVIIc

К 5 мл ДМФ при 0°С медленно добавляют 1,3 мл (13,8 ммоль, 1,1 экв.) оксихлорида фосфора и смесь перемешивают в течение 30 мин. Этот раствор затем добавляют к раствору 2,0 г (12,6 ммоль, 1,0 экв.) 2-метилизохинолин-1(2Н)-она в 15 мл ДМФ при 0°С в течение приблизительно 15 мин. Смесь нагревают до комнатной температуры и затем нагревают при 100°С в течение 5 ч. Смесь затем охлаждают и выливают в 200 мл ледяной воды и экстрагируют 2×100 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя 20% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 1,5 г (8,0 ммоль, 63%) 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбальдегида (**XVIIc**). ЖХМС: m/z найдено 188,0 $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,80 (с, 1Н), 9,00 (д, 1Н), 8,44 (дд, 1Н), 7,77 (т, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,57-7,61 (м, 1Н), 3,73(с, 3Н).

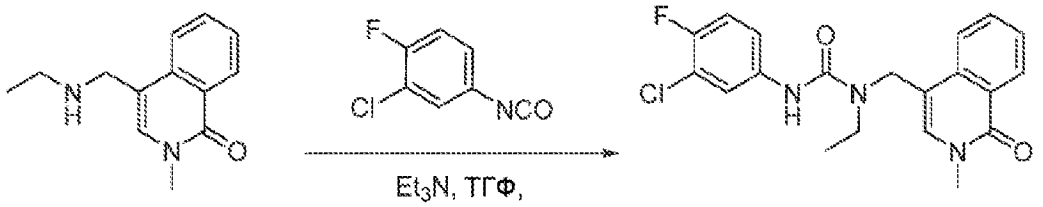
4-((Этиламино)метил)-2-метилизохинолин-1(2Н)-он (XVIIIj)



XVIIc **XVIIIj**

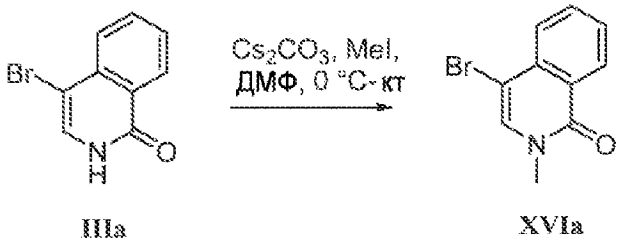
К раствору 1,5 г (8,0 ммоль, 1,0 экв.) 2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбальдегида (**XVIIc**) в 7,5 мл метанола добавляют 1,5 г Na_2SO_4 и 40 мл (80,0 ммоль, 10,0 экв.) 2М раствора этиламина в ТГФ. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и добавляют 0,48 г (12,65 ммоль, 1,5 экв.) боргидрида натрия. Смесь перемешивают в течение еще 16 ч и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток ресуспендируют в 100 мл ледяной воды и экстрагируют 3×80 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 80 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,7 г неочищенного 4-((этиламино)метил)-2-метилизохинолин-1(2Н)-она (**XVIIIj**). ЖХМС: m/z найдено 217,2 $[M+H]^+$;

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина (Соединение18)



К раствору 0,5 г 4-((этиламино)метил)-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIIIj**) в 5 мл ТГФ при 0°C добавляют 0,65 мл (4,62 ммоль, 2,0 экв.) триэтиламина затем 0,4 г (2,31 ммоль, 1,0 экв.) 4-фтор-3-хлор-фенилизоцианата. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют 50 мл этилацетата и промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (C18, элюируя линейным градиентом 1-100% 0,1 М муравьиной кислоты в воде/ацетонитриле) с получением 0,18 г (0,46 ммоль) 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины (**Соединение 18**). ЖХМС: m/z найдено 388,2/390,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,18 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,81-7,84 (м, 2H), 7,73 (т, 1H), 7,48-7,54 (м, 3H), 7,30 (т, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,28 (кв, 2H), 1,02 (т, 3H).

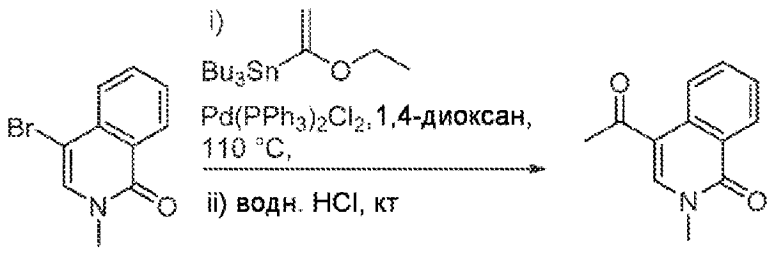
4-Бром-2-метилизохинолин-1(2H)-он (XVIa)



К перемешиваемому раствору 0,5 г (2,23 ммоль, 1,0 экв.) 4-бромизохинолин-1(2H)-она (**IIIa**) в 5 мл безводного ДМФ добавляют 1,8 г (5,54 ммоль, 2,5 экв.) карбоната цезия. Смесь охлаждают до 0°C и добавляют 0,26 мл (3,34 ммоль, 1,5 экв.) йодметана. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют 10 мл ледяной воды и выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией, промывают 5 мл воды и сушат в вакууме с получением 0,5 г (2,10 ммоль, 94%) 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIa**). ЖХМС: m/z найдено 238,0/240,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,45 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,54-7,58 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 3,61 (с, 3H). Вышеописанную реакцию проводят для множества партий с постоянным результатом.

Вышеуказанная методика может проводиться с применением альтернативного галогенида алкила с получением N-замещенных аналогов на **XVIa**.

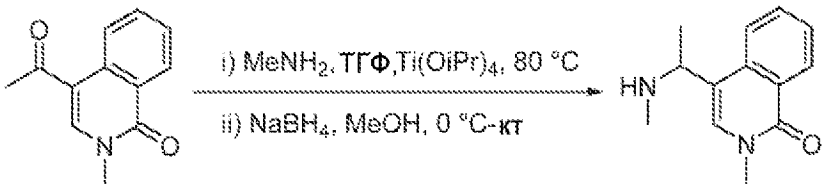
4-Ацетил-2-метилизохинолин-1(2H)-он (XVIIa)



XVIa XVIIa

К перемешиваемому раствору 1,0 г (4,20 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIa**) в 10 мл безводного 1,4-диоксана добавляют 3,6 мл (10,50 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)станнана. Смесь продувают газообразным азотом в течение 10 мин и добавляют 0,30 г (0,42 ммоль, 0,1 экв.) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. Смесь затем нагревают при 110°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 10 мл 1 М водного раствора HCl и перемешивают при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Смесь затем подщелачивают до pH~9 насыщенным раствором бикарбоната натрия и фильтруют через CELITE®. Фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2, элюируя линейным градиентом 0-50% этил ацетат в петролейном эфире) с получением 0,5 г (2,48 ммоль, 59%) 4-ацетил-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIIa**). ЖХМС: m/z найдено 202,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,90 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,26-8,29 (м, 1H), 7,74-7,81 (м, 1H), 7,53-7,59 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,55 (с, 3H).

2-Метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (XVIIIa)

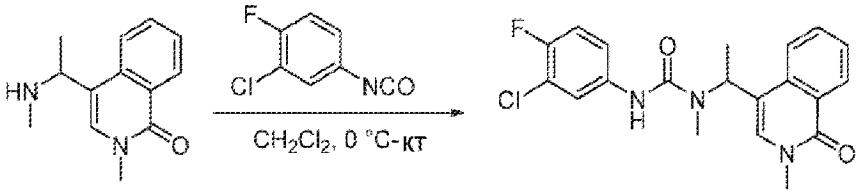


XVIIa XVIIIa

К раствору 0,6 г (3,0 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIIa**) в 6 мл безводного ТГФ в сосуде под давлением в атмосфере азота добавляют 7,4 мл (15,0 ммоль, 5,0 экв.) 2М раствора метиламина в ТГФ затем 6 мл изопропоксида титана (IV). Сосуд герметично закрывают и смесь нагревают при 80°C и в течение 5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь затем разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,22 г (6,1 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 20 мл воды и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 5 мл этилацетата и двухфазную смесь экстрагируют 2×40 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 40 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,4 г неочищенного 2-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIa**), который переносят на

следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z найдено 217,1 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения181 и 182)



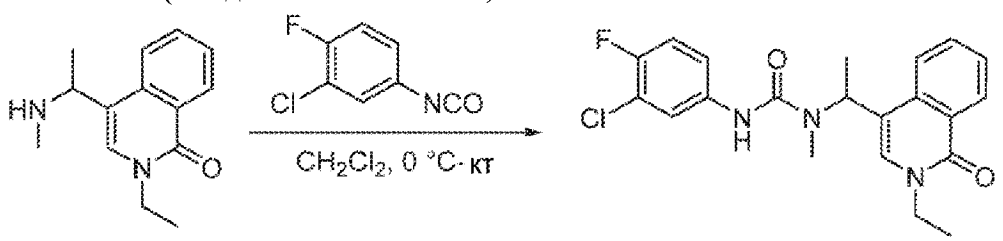
XVIIIa 181 & 182

К перемешиваемому раствору 0,4 г неочищенного 2-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIa**) в 4 мл метиленхлорида при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,22 мл (1,85 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и смесь разбавляют 30 мл воды и перемешивают в течение 20 мин. Полученное твердое вещество собирают вакуумной фильтрацией, промывают 2×10 мл *н*-пентана и сушат в высоком вакууме с получением 0,31 г (0,80 ммоль, 32% из **XVIIa**) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины. ЖХМС: m/z найдено 388,3/390,3 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-80), Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5μ,70% CO_2:MeOH, Скорость потока 70 г/мин с получением 97 мг и 96 мг разделенных энантиомеров.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 181**). ЖХМС: m/z найдено 388,2/390,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,14 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,46 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,85-5,91 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,49 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3(4,6×150 мм) 3μ, 75% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 182**). ЖХМС: m/z найдено 388,2/390,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,14 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,46 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,85-7,87 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,85-5,91 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ, ВУ =7,89 мин; Колонка: CHIRALPAK IC-3(4,6×150 мм) 3μ, 75% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 183 и 184)



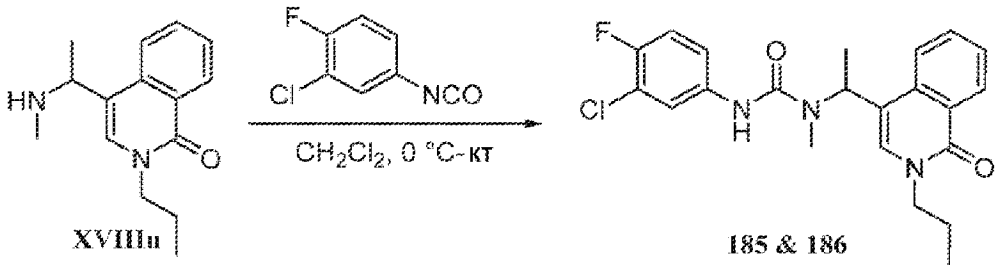
XVIIIt 183 & 184

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 2-этил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIt**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-200) Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5μ, 70% CO_2:MeOH, Скорость потока 60 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 183**). ЖХМС: m/z найдено 402,3/404,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,28 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,46 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,86-5,91 (м, 1H), 4,00-4,13 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,47 (д, 3H), 1,29 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,54 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3(4,6×150mm) 3μ, 80% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 184**). ЖХМС: m/z найдено 402,3/404,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,28 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,46 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,86-5,91 (м, 1H), 4,00-4,13 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,47 (д, 3H), 1,29 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,55 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3(4,6×150 мм) 3μ, 80% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-пропил-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 185 и 186)



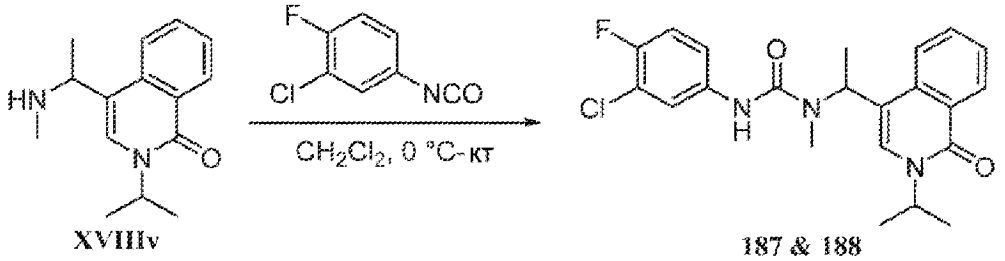
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-пропил-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 4-(1-(метиламино)этил)-2-пропилизохинолин-1(2H)-она (**XVIIIu**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-200) Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ,65% CO_2:MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-пропил-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 185**). ЖХМС: m/z найдено 416,3/418,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,42 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,47 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 5,86-5,92 (м, 1H), 3,95-4,04 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,71-1,77 (м, 2H), 1,47 (д, 3H), 0,92 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,44 мин; Колонка: CHIRALPAK IC-3(4,6×150 мм) 5 μ, 65% CO_2:MeOH, поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-пропил-1,2-дигидроизохинолин-4-

ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 186**). ЖХМС: m/z найдено 416,3/418,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,42 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,47 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 5,86-5,92 (м, 1H), 3,95-4,04 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,71-1,77 (м, 2H), 1,47 (д, 3H), 0,92 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,99 мин; Колонка: CHIRALPAK IC-3(4,6×150 мм) 5 μ, 65% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения187 и 188)

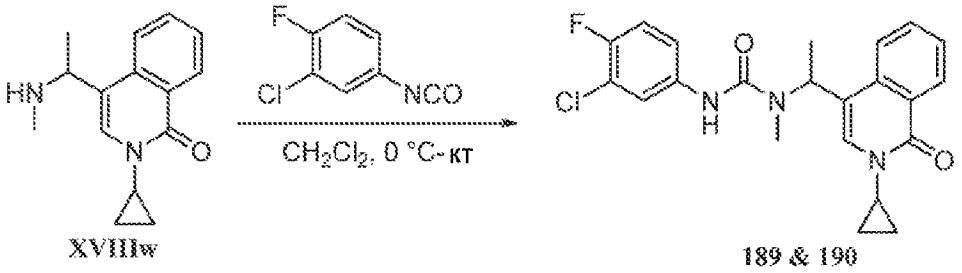


3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевинамочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 2-изопропил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIv**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-200) Колонка: Chiralcel OD-H (250×30 мм) 5 μ,90% CO_2:MeOH, Скорость потока 55 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 187**). ЖХМС: m/z найдено 416,3/418,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,43 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,47 (шс, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,88-5,93 (м, 1H), 5,17-5,24 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,51 (д, 3H), 1,38-1,44 (м, 6H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,44 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 μ, 80% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 188**). ЖХМС: m/z найдено 416,3/418,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,43 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,47 (шс, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,88-5,93 (м, 1H), 5,17-5,24 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,51 (д, 3H), 1,38-1,44 (м, 6H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,21 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 μ, 80% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения189 и 190)

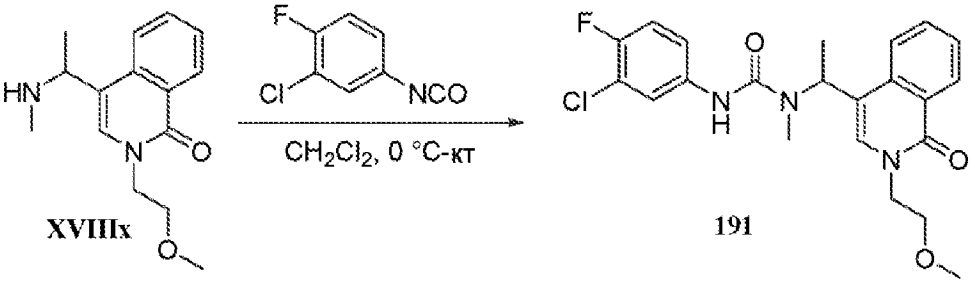


3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 2-циклопропил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIw**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-200) Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ, 55% CO_2:MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 189**). ЖХМС: m/z найдено 414,3/416,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,25 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,46 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,67-7,75 (м, 2H), 7,48-7,54 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,82-5,88 (м, 1H), 3,33-3,39 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,47 (д, 3H), 1,03-1,08 (м, 2H), 0,92-0,99 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,21 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×150 мм) 3 μ, 55% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 190**). ЖХМС: m/z найдено 414,3/416,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,25 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,46 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,67-7,75 (м, 2H), 7,48-7,54 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,82-5,88 (м, 1H), 3,33-3,39 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,47 (д, 3H), 1,03-1,08 (м, 2H), 0,92-0,99 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,91 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×150 мм) 3 μ, 55% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединение 191)



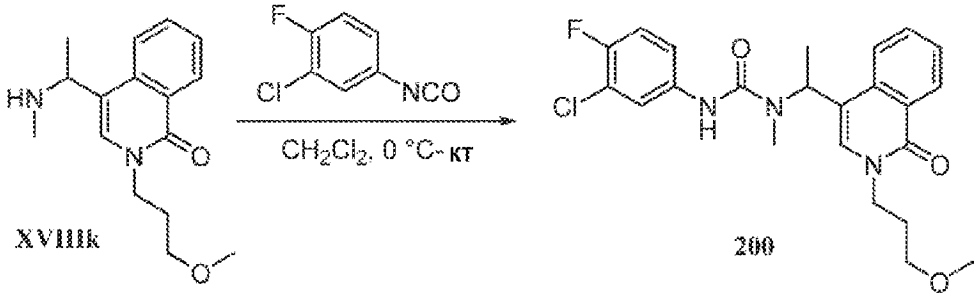
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 2-(2-метоксиэтил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIx**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-200) Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 80% CO_2:MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-

ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,17 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,46 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 5,92-5,87 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 2H), 3,65 (т, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=5,39 мин, Колонка: Chiralpak IC (4,6×150 мм) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 191**). ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,15 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,46 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 5,92-5,87 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 2H), 3,65 (т, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,14 мин, Колонка: Chiralpak IC (4,6×150 мм) 3 μ, 70% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-метоксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединение 200)



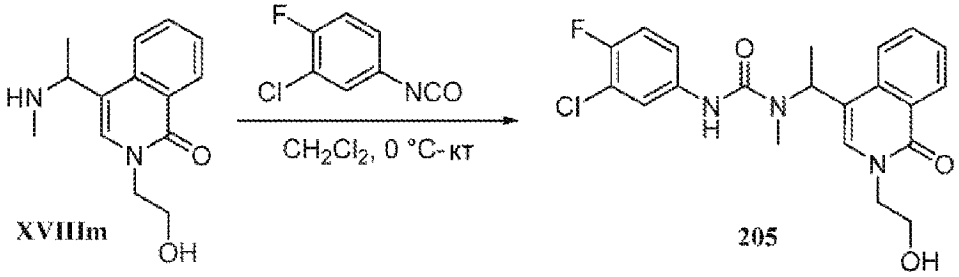
3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-метоксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 2-(3-метоксипропил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIk,** полученного N-алкилированием **IIIa** с 1-бром-3-метоксипропаном) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ (Waters SFC-200) Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5μ,75% CO_2:MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-метоксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 446,3/448,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,50 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,47 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,87-5,91 (м, 1H), 4,05-4,11 (м, 2H), 3,33-3,39 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,93-1,98 (м, 2H), 1,47 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=6,04 мин, Колонка: Chiralpak IC-3(4,6×150 мм) 3μ, 80% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-метоксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 200**). ЖХМС: m/z найдено 446,3/448,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,48 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,47 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (т, 1H), 5,87-5,91 (м, 1H), 4,05-4,11 (м, 2H), 3,33-3,39 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,93-1,98 (м, 2H), 1,47 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=7,07 мин, Колонка:

Chiralpak IC-3(4,6×150 мм) 3μ, 80% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединение 205)

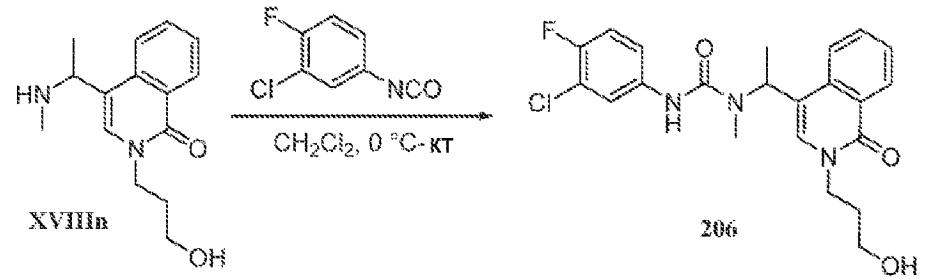


Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 2-(3-гидроксиэтил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIm**, полученного N-алкилированием **IIIa** с 2-(2-бромпропокси)тетрагидро-2H-пираном) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H(250×30 мм) 5μ, 75% CO_2:MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 418,2/420,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,06 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,45 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,68-7,75 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,86-5,90 (м, 1H), 4,88 (шс, 1H), 4,06-4,14 (м, 2H), 3,69-3,73 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,06 мин, Колонка: Chiralpak IC-3(4,6×150 мм) 3μ, 80% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 205**). ЖХМС: m/z найдено 418,2/420,2 $[M+H]^+$, ВУ=7,06 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,45 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,68-7,75 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 5,86-5,90 (м, 1H), 4,88 (шс, 1H), 4,06-4,14 (м, 2H), 3,69-3,73 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,99 мин, Колонка: Chiralpak IC-3(4,6×150 мм) 3μ, 80% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-гидроксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединение 206)



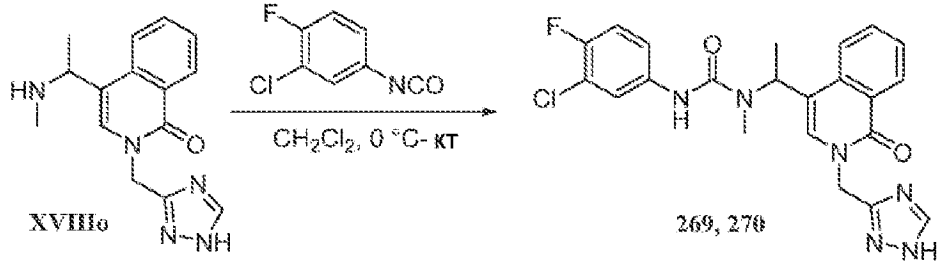
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-гидроксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют аналогично тому, как

описано выше, из 2-(3-гидроксипропил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIn**, полученного N-алкилированием **IIIa** с 2-(2-бромпропокси)тетрагидро-2H-пираном) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak IC(250×30 мм) 5μ,70% CO_2:MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-гидроксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер I. ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,4 $[M+H]^+$, ВУ=7,12 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,46 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,87-5,91 (м, 1H), 4,63 (шс, 1H), 4,06-4,11 (м, 2H), 3,45-3,48 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,85-1,90 (м, 2H), 1,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,73 мин, Колонка: Chiralpak IC-3(4,6×150 мм) 3μ, 70% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-гидроксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 206**). ЖХМС: m/z найдено 432,3/434,4 $[M+H]^+$, ВУ=7,12 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,46 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,87-5,91 (м, 1H), 4,63 (шс, 1H), 4,06-4,11 (м, 2H), 3,45-3,48 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,85-1,90 (м, 2H), 1,46 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,66 мин, Колонка: Chiralpak IC-3(4,6×150 мм) 3μ, 70% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения 269 и 270)

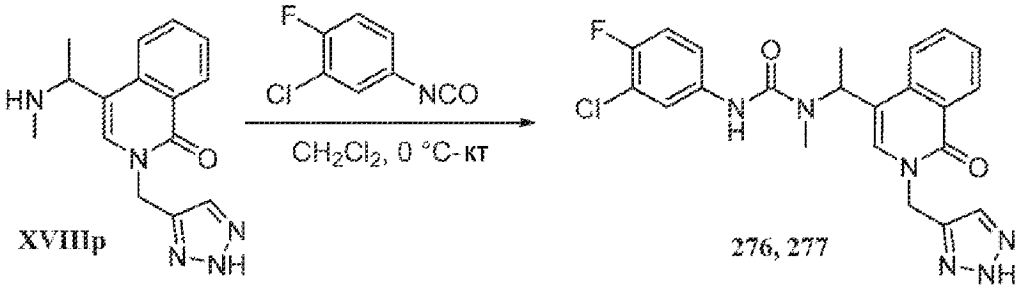


Рацемическую 1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она **XVIIIo**, полученного N-алкилированием **IIIa** с (1-тритил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метилметансульфонатом) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Lux Cellulose-02 (250×30 мм) 5μ,65% CO_2:MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 269**). ЖХМС: m/z найдено 455,2/457,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,72 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 13,90 (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,71-7,78 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,48-7,54 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 5,88-5,93 (м, 1H), 5,38 (д, 1H), 5,29 (д, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,51 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (4,6×150 мм) 3μ, 60% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 270**). ЖХМС: m/z найдено 455,2/457,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,72 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 13,90 (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,71-7,78 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,48-7,54 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 5,88-5,93 (м, 1H), 5,38 (д, 1H), 5,29 (д, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,43 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,45 мин, Колонка: Chiralcel OZ-3 (4,6×150 мм) 3μ, 60% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина (Соединения276 и 277)

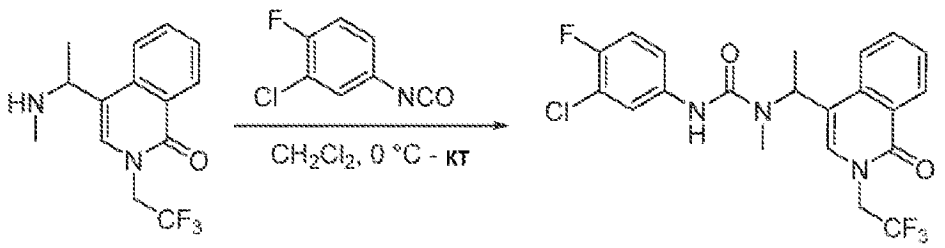


Рацемическую 1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из 2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIp**, полученного N-алкилированием **IIIa** с (1-тритил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метилметансульфонатом) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H (250×30 мм) 5μ,65% CO_2:MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер I (**Соединение 276**). ЖХМС: m/z найдено 455,2/457,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,43 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,93 (шс, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,47-7,54 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,88-5,91 (м, 1H), 5,40 (д, 1H), 5,28 (д, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=9,70 мин, Колонка: Chiralpak AD-H (4,6×250 мм) 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

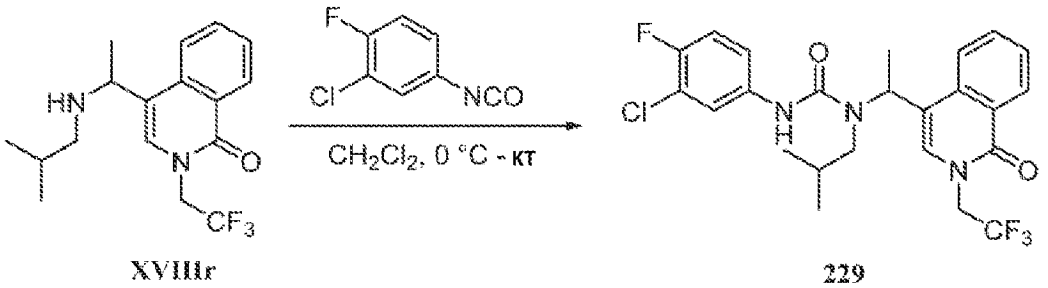
1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина: Энантиомер II (**Соединение 277**). ЖХМС: m/z найдено 455,2/457,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,43 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 14,93 (шс, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,47-7,54 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,88-5,91 (м, 1H), 5,40 (д, 1H), 5,28 (д, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=12,15 мин, Колонка: Chiralpak AD-H (4,6×250 мм) 5 μ, 60% CO_2:MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 228)



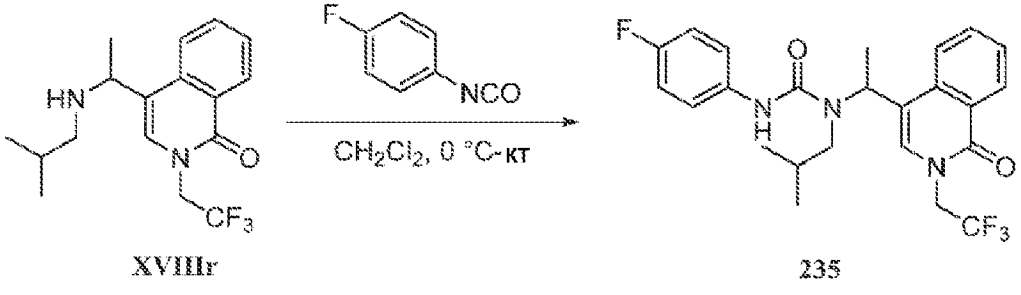
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из рацемического 4-(1-(метиламино)этил)-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIq**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 456,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,74 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформа-d) δ 8,48 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,01-7,13 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 6,07-6,17 (м, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,52 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 229)



Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину синтезируют аналогично тому, как описано выше, из рацемического 4-(1-(изобутиламино)этил)-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIr**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 498,3/500,5 $[M+H]^+$, ВУ=8,09 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (м, 1H), 7,79-7,86 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,51-7,65 (м, 2H), 7,16-7,28 (м, 1H), 7,03-7,13 (м, 2H), 6,35 (с, 1H), 6,18 (кв, 1H), 5,15 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 1,54 (д, 3H), 1,38 (м, 1H), 0,75 (д, 3H), 0,52 (д, 3H).

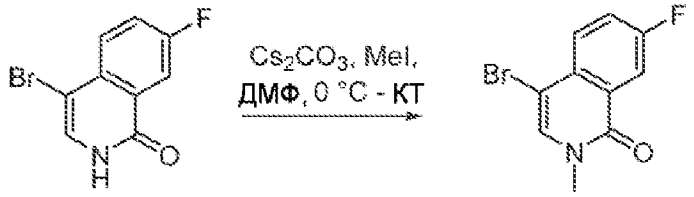
3-(4-Фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 235)



Рацемическую 3-(4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-

дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 235**) синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 4-(1-(изобутиламино)этил)-2-(2,2,2-трифторэтил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIr**) и 1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено 464,4 $[M+H]^+$, ВУ=7,85 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25-8,34 (м, 2H), 7,89 (д,1H), 7,82 (м, 1H), 7,46-7,63 (м, 4H), 7,06-7,17 (м, 2H), 5,96 (д, 1H), 5,10 (м, 1H), 4,90 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,31-1,42 (м, 1H), 0,61 (д, 3H), 0,43 (д, 3H).

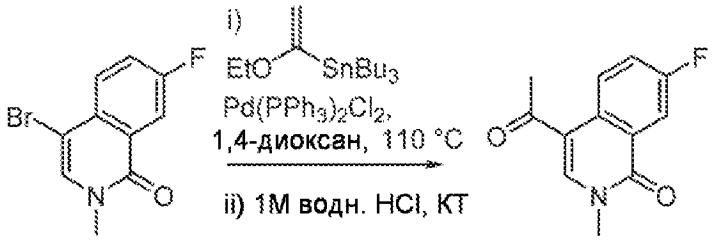
4-Бром-7-фтор-2-метилизохинолин-1(2H)-он (XVIb)



IIc XVIb

К раствору 3,5 г (14,5 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-7-фторизохинолин-1(2H)-она (**IIc**) в 30 мл ДМФ при 0°C добавляют 11,8 г (36,3 ммоль, 2,5 экв.) карбоната цезия затем 3,1 г (21,8 ммоль, 1,5 экв.) метилйодида и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляют 80 мл ледяной воды и полученное твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 50 мл петролейного эфира и сушат в вакууме с получением 2,0 г (7,8 ммоль, 54%) 4-бром-7-фтор-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIb**). ЖХМС: m/z найдено 256,0/258,0 $[M+H]^+$, ВУ=1,79 мин; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,90-7,95 (м, 2H), 7,70-7,84 (м, 2H), 3,52 (с, 3H).

4-Ацетил-7-фтор-2-метилизохинолин-1(2H)-он (XVIIb)

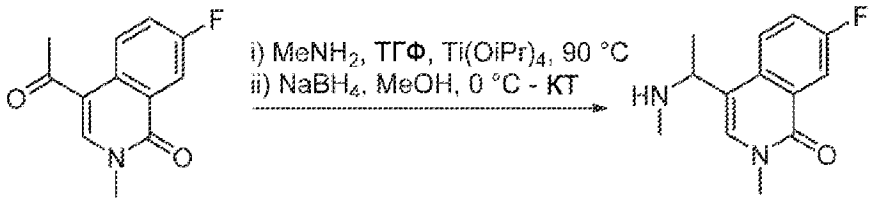


XVIb XVIIb

К раствору 2,0 г (7,8 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-7-фтор-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIb**) в 15 мл 1,4-диоксане добавляют 7,07 г (19,6 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)станнана. Раствор продувают газообразным азотом в течение 5 мин и добавляют 0,55 г (0,78 ммоль, 0,1 экв.) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и смесь нагревают при 110°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры и добавляют 30 мл 1 М водного раствора HCl и перемешивание продолжают в течение еще 2 ч. Смесь разбавляют 60 мл воды и экстрагируют 3×150 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 100 мл воды, 100 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 50 мл пентан и полученное твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в высоком вакууме

с получением 1,6 г (7,3 ммоль, 93%) 4-ацетил-7,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XVIIb**). ЖХМС: m/z найдено 220,4 $[M+H]^+$, ВУ=1,95 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,96-9,00 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,89-7,93 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,55 (с, 3H).

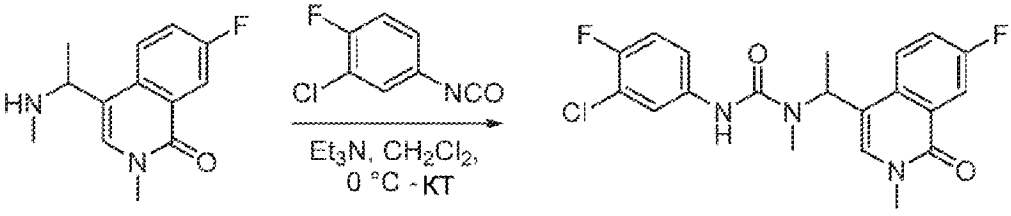
7-Фтор-2-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (XVIIIb)



XVIIb XVIIIb

К раствору 0,8 г (3,65 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-7-фтор-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIIb**) в 5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 8 мл (16,0 ммоль, 4,4 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ затем 8 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Смесь затем разбавляют 5 мл метанола и добавляют 0,41 г (10,95 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин. После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 4×60 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл воды, 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,62 г 7-фтор-2-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIb**). ЖХМС: m/z найдено 235,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,40 мин; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,16-8,21 (м, 1H), 7,88-7,93 (м, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,88-3,94 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,07 (шс, 1H), 1,33 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 302 и 303)



XVIIIb 302 & 303

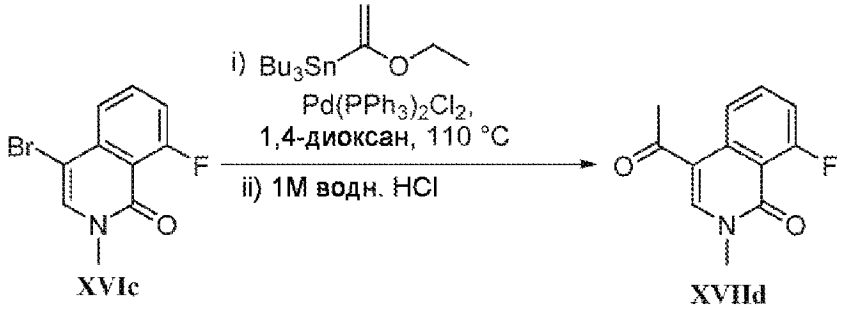
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7-фтор-2-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIb**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 302**): ЖХМС: m/z найдено 406,2/408,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,63 мин (способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 8,46 (с, 1H), 7,90-7,94 (м, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,85-5,90 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная

аналитическая СЖХ: ВУ=1,55 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×250) мм, 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 303**): ЖХМС: m/z найдено 406,2/408,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,63 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6):δ 8,46 (с, 1H), 7,90-7,94 (м, 1H), 7,85-7,88 (м, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 5,85-5,90 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,48 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×250) мм, 5 μ, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

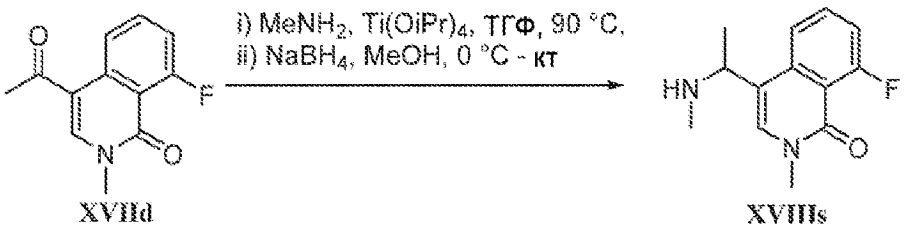
4-Ацетил-8-фтор-2-метилизохинолин-1(2H)-он (XVIId)



XVIc XVIId

К раствору 0,8 г (3,1 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-8-фтор-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIc**) в 16 мл 1,4-диоксане добавляют 2,8 г (7,8 ммоль, 2,5 экв.) трибутил(1-этоксивинил)олова. Смесь дегазируют продуванием газообразным аргоном в течение 5 мин и добавляют 0,22 г (0,31 ммоль, 0,1 экв.) дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II). Смесь затем нагревают при 110°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 20 мл 1 М водного HCl и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подщелачивают 40 мл насыщенным раствором бикарбоната натрия и фильтруют через CELITE®. Фильтрат экстрагируют 3×50 мл этилацетата и объединенные органические экстракты промывают 30 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с 50 мл n-пентан с получением 0,42 г (1,9 ммоль, 61%) 4-ацетил-8-фтор-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIId**). ЖХМС: m/z найдено 220,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,75 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,16-7,21 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,57 (с, 3H).

8-Фтор-2-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он (XVIIIs)

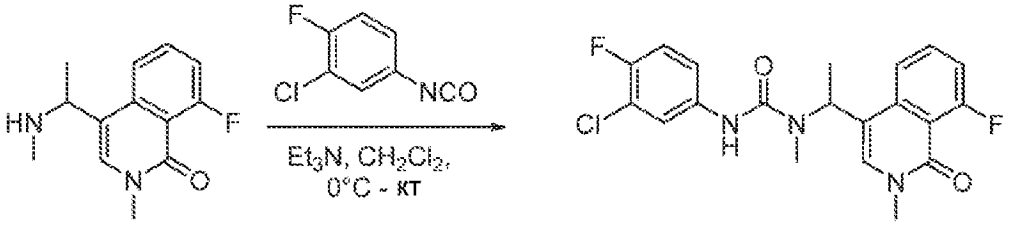


XVIId XVIIIs

К раствору 0,42 г (1,8 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-8-фтор-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIId**) в 4 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляют 1,8 мл (3,6 ммоль, 2,0 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ затем 2 мл изопропоксида титана

и смесь нагревают до 90°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. Охлажденный раствор затем разбавляют 2 мл метанола и добавляют 0,21 г (5,45 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл ледяной воды и экстрагируют 4×100 мл метиленхлорида. Объединенные органические экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 0,4 г неочищенного 8-фтор-2-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIs**). ЖХМС: m/z найдено 235,2 $[M+H]^+$.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 358 и 359)



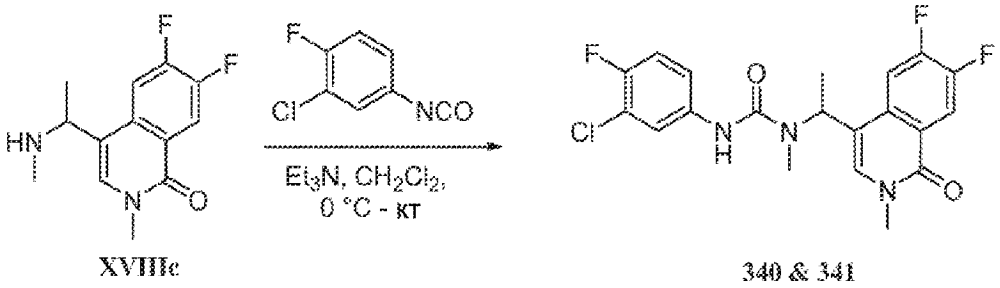
XVIIIs 358 & 359

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 8-фтор-2-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIs**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (30×250 мм) 5 μ, 40% CO_2:MeOH, скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 358**) ЖХМС: m/z найдено 406,1/408,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,43 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (шс, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 5,79-5,84 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,13 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 358**) ЖХМС: m/z найдено 406,1/408,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,43 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (шс, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,31 (т, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 5,79-5,84 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,28 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 340 и 341)



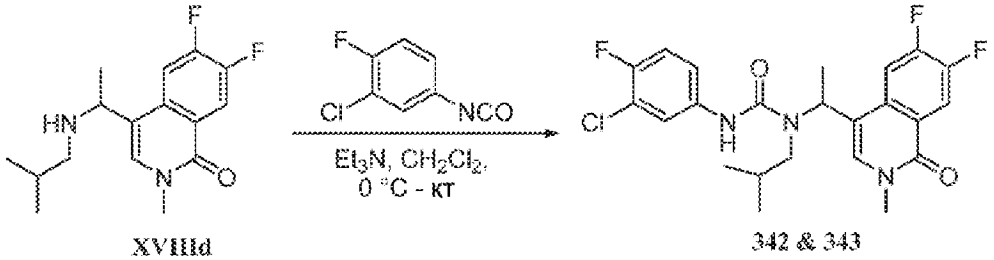
XVIIIc 340 & 341

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 6,7-дифтор-2-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2H)-она (**XVIIIc**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ,65% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 340**), ЖХМС: m/z найдено 424,1/426,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,94 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,48 (шс, 1H), 8,11-8,17 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,71-7,76 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 5,79-5,84 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,63 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 341**), ЖХМС: m/z найдено 424,1/426,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,94 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,48 (шс, 1H), 8,11-8,17 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H), 7,71-7,76 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,33 (т, 1H), 5,79-5,84 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,05 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 65% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина (Соединения 342 и 343)



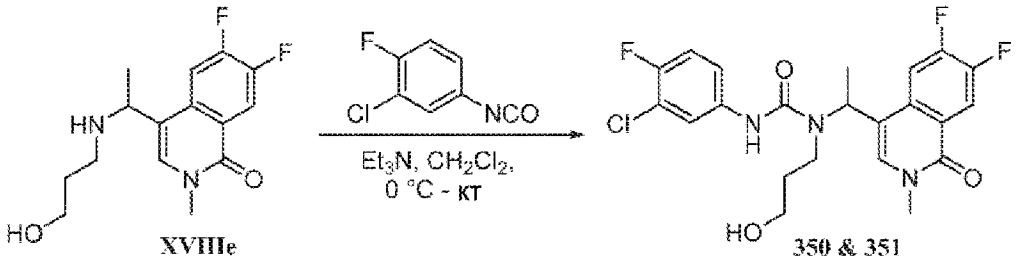
XVIIId 342 & 343

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевину синтезируют аналогично методике, описанной ранее, из 6,7-дифтор-4-(1-(изобутиламино)этил)-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIIId**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола.Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-001 (250×30 мм) 5 μ,75% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 342**), ЖХМС: m/z найдено 466,1/468,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,70 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,44 (с, 1H), 8,12-8,18 (м, 1H), 7,81-7,88 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,42-7,49 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 5,81-5,84 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,01-3,07 (м, 1H), 2,82-2,89 (м, 1H), 1,48 (д, 3H), 1,35-1,44 (м, 1H), 0,65 (д, 3H), 0,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,18 мин, Колонка: (R, R) Whelk-001,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 343**), ЖХМС: m/z найдено 466,1/468,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,70 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,44 (с, 1H), 8,12-8,18 (м, 1H), 7,81-7,88 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,42-7,49 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 5,81-5,84 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,01-3,07 (м, 1H), 2,82-2,89 (м, 1H), 1,48 (д, 3H), 1,35-1,44 (м, 1H), 0,65 (д, 3H), 0,41 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,40 мин, Колонка: (R, R) Whelk-001,(4,6×150 мм) 5 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина (Соединения 350 и 351)



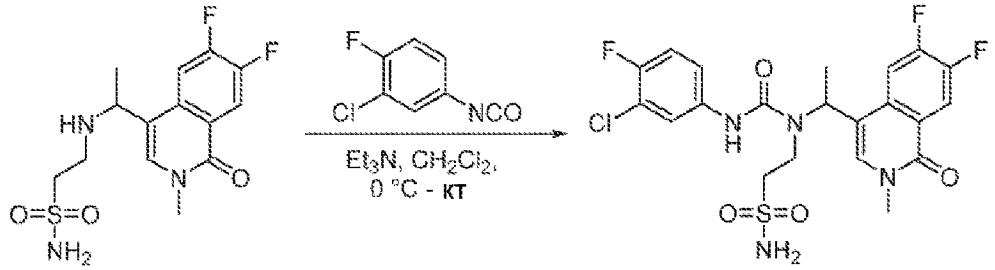
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевину синтезируют аналогично методике, описанной ранее, из 6,7-дифтор-4-(1-(3-гидроксипропиламино)этил)-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**XVIIIe**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола.Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-001 (250×30 мм) 3,5 μ,55% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 350**), ЖХМС: m/z найдено 468,1/470,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,79 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,72 (шс, 1H), 8,13-8,18 (м, 1H), 7,75-7,76 (м, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,41-7,46 (м, 1H), 7,34 (т, 1H), 5,81-5,85 (м, 1H), 4,99 (шт, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,15-3,21 (м, 4H), 1,47 (д, 3H), 1,09-1,23 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,51 мин, Колонка: (R, R) Whelk-001 (4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 351**), ЖХМС: m/z найдено 468,1/470,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,79 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,72 (шс, 1H), 8,13-8,18 (м, 1H), 7,75-7,76 (м, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,41-7,46

(м, 1H), 7,34 (т, 1H), 5,81-5,85 (м, 1H), 4,99 (шт, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,15-3,21 (м, 4H), 1,47 (д, 3H), 1,09-1,23 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,88 мин, Колонка: (R, R) Whelk-001 (4,6×150 мм) 3,5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид (Соединения 385 и 386)

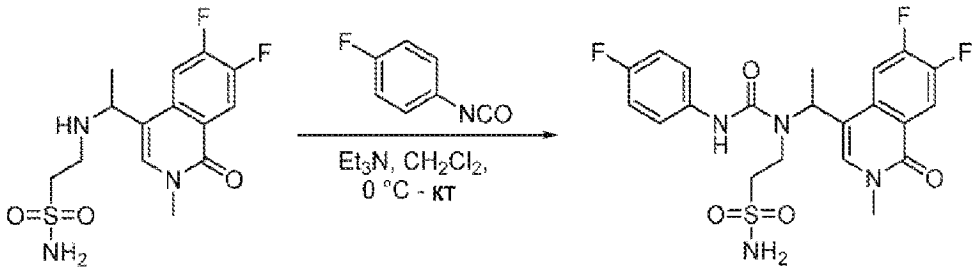


Рацемический 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид синтезируют аналогично методике, описанной ранее, из 2-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этиламино)этансульфонамида (**XVIIIf**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: (R, R) Whelk-01 (250×30 мм) 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер I (**Соединение 385**), ЖХМС: m/z найдено 503,1/505,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,29 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,34 (шс, 2H), 8,11-8,16 (м, 1H), 7,75-7,77 (м, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,10 (шс, 2H), 5,68-5,72 (м, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,00-3,07 (м, 1H), 2,59-2,67 (м, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,05 мин, Колонка: (R, R) Whelk-001 (4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер II (**Соединение 386**), ЖХМС: m/z найдено 503,1/505,1 [M+H]+, ВУ=4,29 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,34 (шс, 2H), 8,11-8,16 (м, 1H), 7,75-7,77 (м, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,10 (шс, 2H), 5,68-5,72 (м, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,00-3,07 (м, 1H), 2,59-2,67 (м, 1H), 1,51 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,93 мин, Колонка: (R, R) Whelk-001 (4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил) уреидо)этан-1-сульфонамид (Соединения 387 и 388)



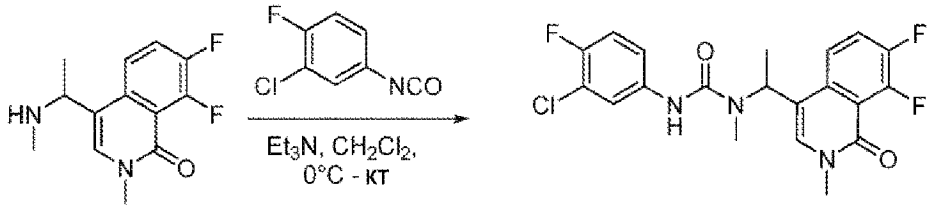
XVIIIf 387 & 388

Рацемический 2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамид синтезируют аналогично методике, описанной ранее, из 2-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этиламино)этансульфонамида (**XVIIIf**) и 4-фторфенилизоцианата. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IG (250×30 мм) 5 μ,70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамид - Энантиомер I (**Соединение 387**), ЖХМС: m/z найдено 469,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,88 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 1Н), 8,53 (шс, 1Н), 8,11-8,17 (м, 1Н), 7,61-7,66 (м, 1Н), 7,47-7,51 (м, 2Н), 7,28 (с, 1Н), 7,12-7,17 (м, 2Н), 6,85 (шс, 2Н), 5,69-5,73 (м, 1Н), 3,41-3,49 (м, 2Н), 3,01-3,08 (м, 1Н), 2,58-2,4 (м, 1Н), 1,50 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,09 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×150 мм) 5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамид - Энантиомер II (**Соединение 388**), ЖХМС: m/z найдено 469,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,88 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 1Н), 8,53 (шс, 1Н), 8,11-8,17 (м, 1Н), 7,61-7,66 (м, 1Н), 7,47-7,51 (м, 2Н), 7,28 (с, 1Н), 7,12-7,17 (м, 2Н), 6,85 (шс, 2Н), 5,69-5,73 (м, 1Н), 3,41-3,49 (м, 2Н), 3,01-3,08 (м, 1Н), 2,58-2,4 (м, 1Н), 1,50 (д, 3Н); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,70 мин, Колонка: Chiralpak IG (4,6×150 мм) 5 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединения 332 и 333)



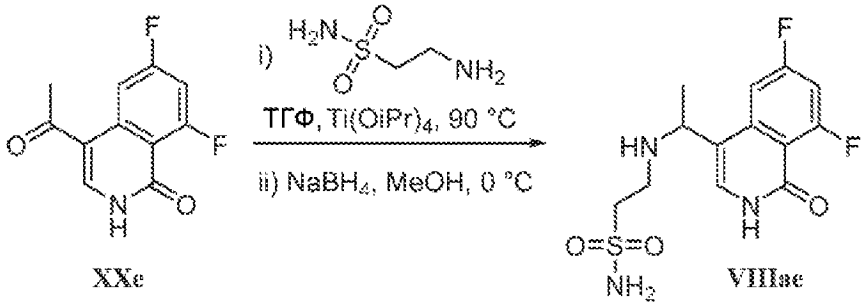
XVIIIg 332 & 333

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевину синтезируют по методике, описанной выше, из 7,8-дифтор-2-метил-4-(1-(метиламино)этил)изохинолин-1(2Н)-она (**XVIIIg**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 65% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер I (**Соединение 332**), ЖХМС: m/z найдено 424,1/426,0 $[M+H]^+$, ВУ=4,66 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,47 (с, 1H), 7,85-7,92 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,79-5,84 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,44 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,37 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=4,0 г/мин.

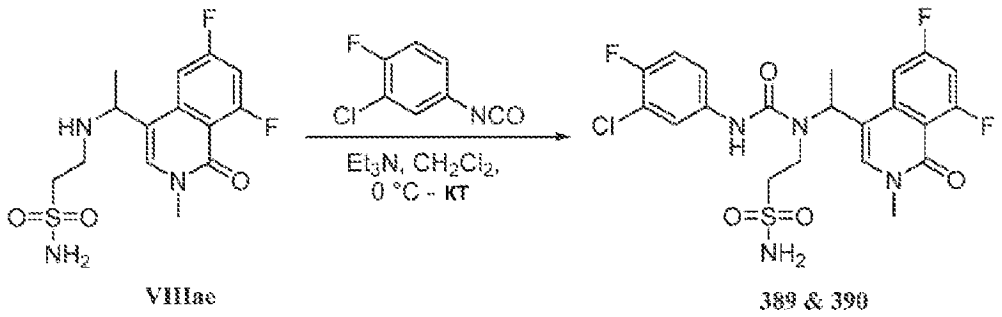
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина - Энантиомер II (**Соединение 333**), ЖХМС: m/z найдено 424,1/426,0 $[M+H]^+$, ВУ=4,66 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,47 (с, 1H), 7,85-7,92 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,31 (т, 1H), 5,79-5,84 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,44 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=4,57 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 5 мкм, 60% CO_2/MeOH, Поток=4,0 г/мин.

2-((1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамид (VIIIae)



К раствору 0,3 г (1,34 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-6,8-дифторизохинолин-1(2H)-она (**XXe**) в 1,5 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 0,17 мг (1,34 ммоль, 1,0 экв.) 2-аминоэтансульфонамида, затем 1,5 мл изопропоксида титана и смесь нагревают при 90°C в течение 24 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и дополнительно охлаждают до 0°C. После разбавления 3 мл метанола, добавляют 0,15 г (4,02 ммоль, 3,0 экв.) боргидрида натрия порциями в течение приблизительно 10 мин и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 5 мл насыщенного раствора соли и 100 мл 10% метанолом в метиленхлориде и смесь фильтруют через CELITE®. Слой промывают 40 мл 10% метанолом в метиленхлориде и слои разделяют. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 150 мг 2-((1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)амино)этан-1-сульфонамида (**VIIIae**). ЖХМС: m/z найдено 332,0 $[M+H]^+$.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид (Соединения 389 и 390)



Рацемический 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид синтезируют аналогично методике, описанной ранее, из 2-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этиламино)этансульфонамида (**VIIIae**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ, 70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер I (**Соединение 389**), ЖХМС: m/z найдено 503,2/505,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,11 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,68 (шс, 1H), 7,74-7,77 (м, 1H), 7,43-7,48 (м, 1H), 7,30-7,38 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 6,86 (шс, 2H), 5,61-5,65 (м, 1H), 3,39-3,51 (м, 2H), 3,03-3,10 (м, 1H), 2,60-2,73 (м, 1H), 1,50 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=1,63 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

2-(3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо) этан-1-сульфонамид - Энантиомер II (**Соединение 390**), ЖХМС: m/z найдено 503,2/505,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,11 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,50 (шс, 1H), 8,68 (шс, 1H), 7,74-7,77 (м, 1H), 7,43-7,48 (м, 1H), 7,30-7,38 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 6,86 (шс, 2H), 5,61-5,65 (м, 1H), 3,39-3,51 (м, 2H), 3,03-3,10 (м, 1H), 2,60-2,73 (м, 1H), 1,50 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,30 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 75% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

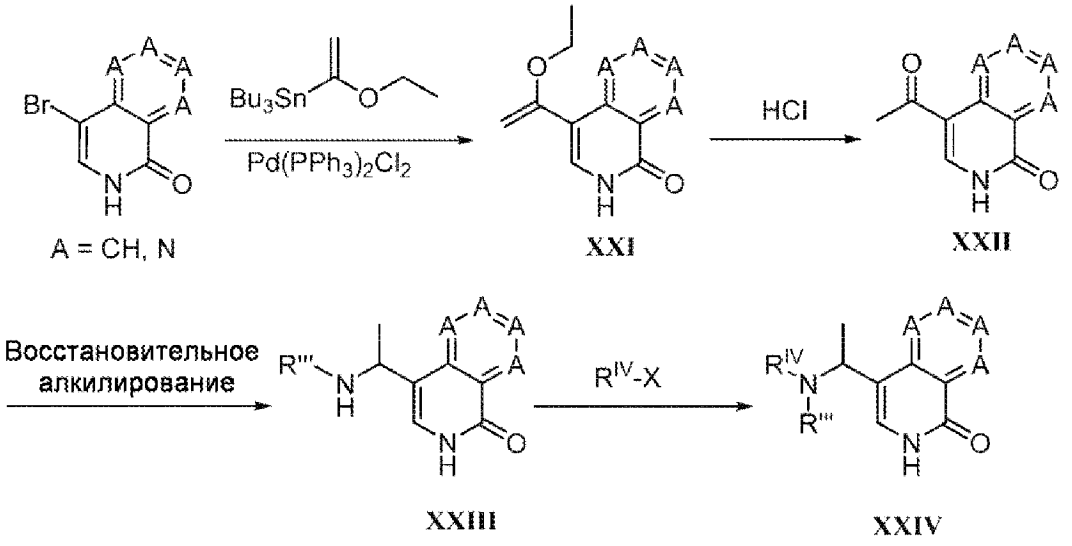
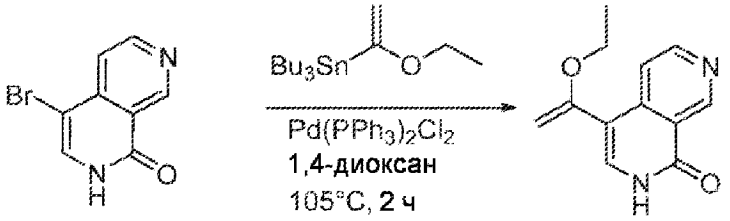


Схема 7. Каждый A независимо является N или необязательно замещенным C, с 0-

2 N на кольцо

4-(1-Этоксивинил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (XXIa)



XXIa

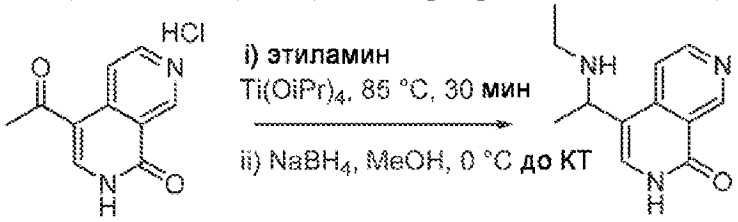
Суспензию 0,3 г (1,33 ммоль, 1,0 экв.) 4-бром-2H-2,7-нафтиридин-1-она в 7 мл безводного 1,4-диоксана дегазируют азотом в течение 5 минут и добавляют 0,12 г (0,17 ммоль, 0,13 экв.) дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II) и 0,58 мл (1,73 ммоль, 1,3 экв.) трибутил(1-этоксивинил)станнана. Смесь затем нагревают при 105°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 15 мл этилацетата и фильтруют через слой CELITE®. Слой промывают 40 мл этилацетата и объединенные фильтраты выпаривают, абсорбируют на CELITE® и очищают флэш-хроматографией (24 г SiO_2, элюируя 0-7% метанолом/метиленхлоридом) с получением 0,22 г (0,98 ммоль, 74%) (4-(1-этоксивинил)-2H-2,7-нафтиридин-1-она (**XXIa**), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,76 (с, 1H), 9,33 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 3,92 (м, 2H), 1,31 (т, 3H).

4-Ацетил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (XXIIa)

XXIa **XXIIa**

К раствору 0,21 г (0,97 ммоль, 1,0 экв.) 4-(1-этоксивинил)-2H-2,7-нафтиридин-1-она (**XXIa**) в 4 мл 2-пропанола добавляют 1,2 мл (2,42 ммоль, 2,5 экв.) 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь охлаждают на ледяной бане и полученный осадок собирают вакуумной фильтрацией, промывают 5 мл ацетона и сушат в вакууме с получением 0,22 г 4-ацетил-2H-2,7-нафтиридин-1-он гидрохлорида (**XXIIa**), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,75 (с, 1H), 9,45 (д, 1H), 8,96 (м, 1H), 8,85 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 2,57 (с, 3H).

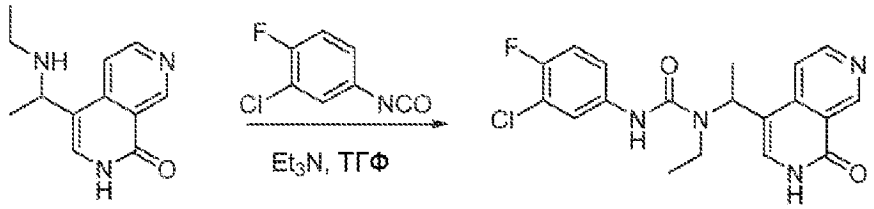
4-(1-(Этиламино)этил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (XXIIIa)



XXIIa **XXIIIa**

К смеси 35 мг (0,19 ммоль, 1,0 экв.) 4-ацетил-2H-2,7-нафтиридин-1-она гидрохлорида (**XXIIa**) и 0,93 мл (1,86 ммоль, 10,0 экв.) 2 М раствора этиламина в ТГФ в микроволновой пробирке добавляют 0,55 мл (1,86 ммоль, 10,0 экв.) изопропоксида титана(IV). Смесь подвергают микроволновому облучению, сохраняя температуру 85°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляют 0,3 мл метанола, охлаждают на ледяной бане и добавляют 14 мг (0,37 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 90 мин. Реакционную смесь затем медленно добавляют к 3 мл перемешиваемого насыщенного раствора соли, разбавляют 20 мл этилацетата и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 15 мл этилацетата, и объединенный фильтрат сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 29 мг неочищенного 4-[1-(этиламино)этил]-2H-2,7-нафтиридин-1-она (**XXIIIa**).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 102, 151 и 152)



XXIIIa 102, 151 & 152

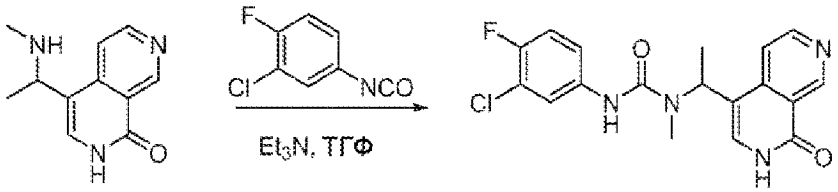
Раствор 14 мкл (0,12 ммоль, 1,0 экв.) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола в 0,5 мл ТГФ добавляют к суспензии 28 мг (0,13 ммоль, 1,1 экв.) 4-[1-(этиламино)этил]-2H-2,7-нафтиридин-1-она (**XXIIIa**) и 18 мкл (0,13 ммоль, 1,1 экв.) триэтиламина в 1 мл ТГФ и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь затем загружают в предварительно уравновешенную 12 г колонку с диоксидом кремния и очищают флэш-хроматографией (12 г SiO_2, элюируя 0,5-9,5% метанол/метиленхлорид) с получением 23 мг рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины (**Соединение 102**). Энантиомеры затем разделяют СЖХ, Колонка: Chiralpak AD-H (10×250 мм), 5μ, 70% CO_2:MeOH/MeCN (1:1), Скорость потока 9,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер I (**Соединение 151**). ЖХМС: m/z найдено 389,2/391,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,25 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (с, 1H), 9,34 (д, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,49-7,61 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 5,83 (м, 1H), 3,15 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 0,67 (т, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,95 мин, Колонка: Chiralpak AD-H (4,6×250 мм) 5 μ, 70% CO_2:MeOH/MeCN (1:1), Скорость потока=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина: Энантиомер II (**Соединение 152**). ЖХМС: m/z найдено 389,2/391,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,25 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (с, 1H), 9,34 (д,

1H), 8,76 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,49-7,61 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 5,83 (м, 1H), 3,15 (м, 2H), 1,45 (д, 3H), 0,67 (т, 3H).Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,55 мин, Колонка: Chiralpak AD-H (4,6×250 мм) 5 μ, 70% CO_2:MeOH/MeCN (1:1), Скорость потока=3,0 г/мин.

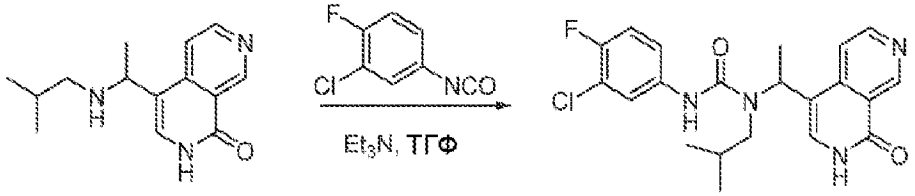
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 111)



XXIIIb 111

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 111**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из рацемического 4-(1-(метиламино)этил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**XXIIIb**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианато-бензола. ЖХМС: m/z найдено 375,2/377,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,23 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,77 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 5,82 (м, 1H), 2,60 (д, 3H), 1,43 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 154, 253 и 254)



XXIIIc 154, 253, 254

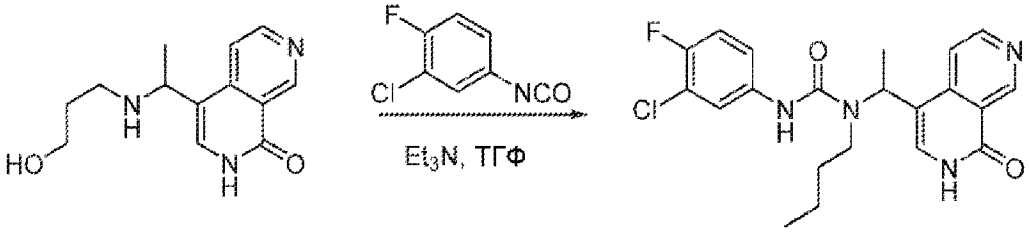
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 154**) синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 4-(1-(изобутиламино)этил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**XXIIIc**). ЖХМС: m/z найдено 417,3/419,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,39 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,78 (м, 1H), 9,34 (д, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 5,83 (д, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 0,63 (д, 3H), 0,45 (д, 3H). Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC (250×30 мм) 5 μ,70% CO_2/MeOH, Скорость потока 100 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 253**), ЖХМС: m/z найдено 417,3/419,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,78 (м, 1H), 9,34 (д, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 5,83 (д, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 0,63 (д, 3H), 0,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая

СЖХ: ВУ=2,39 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 254**), ЖХМС: m/z найдено 417,3/419,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,78 (м, 1H), 9,34 (д, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 5,83 (д, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 0,63 (д, 3H), 0,45 (д, 3H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,29 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина (Соединения 159, 251 и 252)



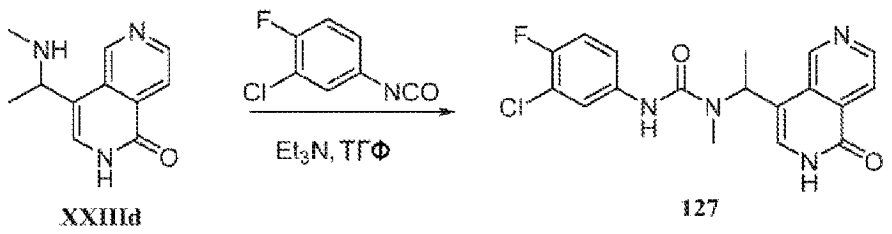
XXIIIf 159, 251, 252

Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевину (**Соединение 159**) синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 4-(1-((3-гидроксипропил)амино)этил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**XXIIIf**). Энантиомеры затем разделяют хиральной СЖХ, Колонка: Chiralpak IC-3 (150×30 мм) 3 μ,70% CO_2/MeOH, Скорость потока 90 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер I (**Соединение 251**), ЖХМС: m/z найдено 419,3/421,3 $[M+H]^+$, ВУ=5,69 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,79 (шс, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,72 (шс, 1H), 7,78-7,82 (м, 1H), 7,52-7,54 (м, 1H), 7,41-7,45 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 5,81-5,82 (м, 1H), 5,02 (шс, 1H), 3,11-3,19 (м, 4H), 1,46 (д, 3H), 1,11-1,16 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=2,80 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина - Энантиомер II (**Соединение 252**), ЖХМС: m/z найдено 419,3/421,3 $[M+H]^+$, ВУ=5,69 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,79 (шс, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,72 (шс, 1H), 7,78-7,82 (м, 1H), 7,52-7,54 (м, 1H), 7,41-7,45 (м, 2H), 7,33 (т, 1H), 5,81-5,82 (м, 1H), 5,02 (шс, 1H), 3,11-3,19 (м, 4H), 1,46 (д, 3H), 1,11-1,16 (м, 2H); Хиральная аналитическая СЖХ: ВУ=3,78 мин, Колонка: Chiralpak IC,(4,6×150 мм) 3 мкм, 70% CO_2/MeOH, Поток=3,0 г/мин.

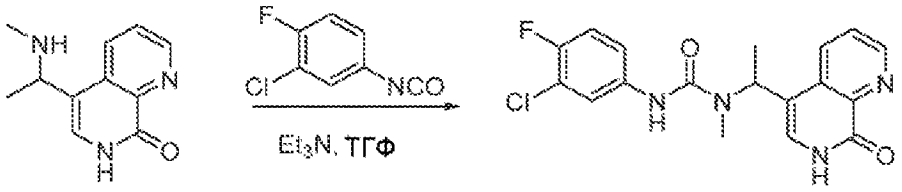
3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина (Соединение 127)



XXIIId 127

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-4-ил)этил)мочевинк (**Соединение 127**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из рацемического 4-(1-(метиламино)этил)-2,6-нафтиридин-1(2H)-она (**XXIIId**). ЖХМС: m/z найдено 375,2/377,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,13 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,76 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,67 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,97 (д, 1H), 2,61 (д, 3H), 1,45 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)этил)мочевина (Соединение 153)



XXIIIe 153

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)этил)мочевину (**Соединение 153**) синтезируют аналогично тому, как описано выше, из рацемического 5-(1-(метиламино)этил)-1,7-нафтиридин-8(7H)-он5-(1-(метиламино)этил)-1,7-нафтиридин-8(7H)-она (**XXIIIe**). ЖХМС: m/z найдено 375,2/377,2$[M+H]^+$, ВУ=6,10 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,97 (м, 1H), 8,84 (д, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,82-7,95 (м, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 6,25 (шс, 1H), 5,86 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,45 (д, 3H).

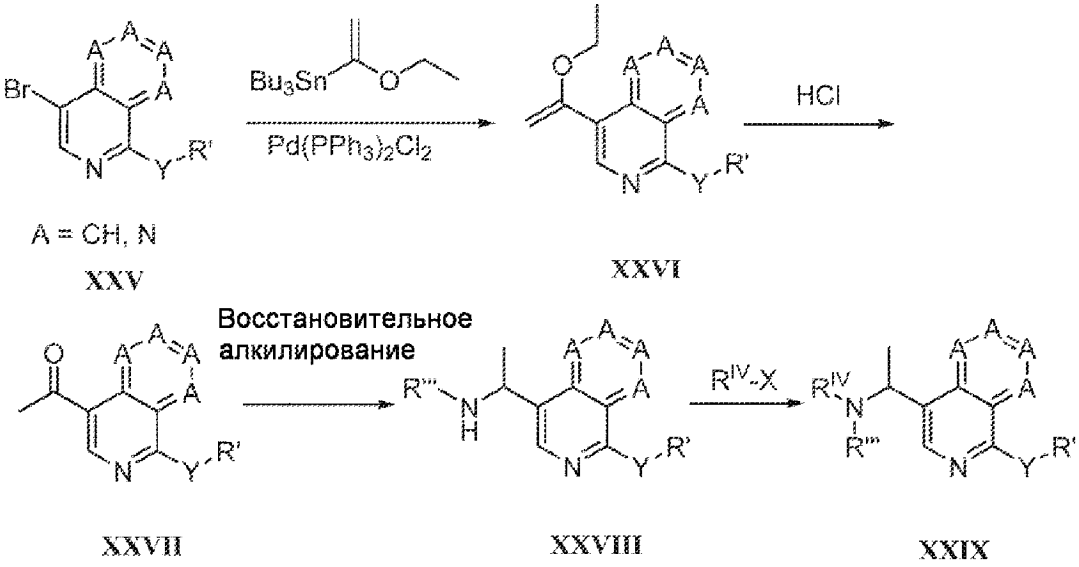
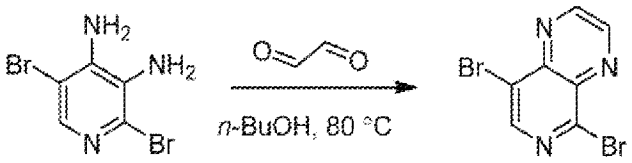


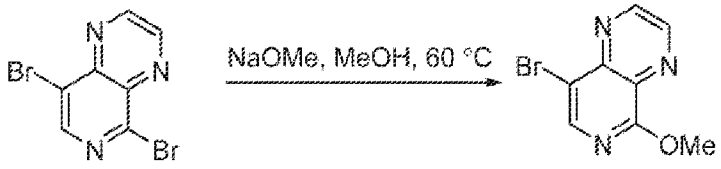
Схема 8. Каждый A независимо является N или необязательно замещенным C, с 0-2 N на кольцо

5,8-дибромпиридо[3,4-b]пиразин



Суспензию 1,98 мл (17,2 ммоль, 2,3 экв.) 40% водного глиоксила и 2,0 г (7,5 ммоль, 1,0 экв.) 2,5-дибромпиридин-3,4-диамина в 6 мл *н*-бутанола нагревают до 80°С. После достижения желаемой температуры, добавляют еще 2,5 мл *н*-бутанол, и смесь нагревают при 80°С в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и полученый осадок собирают вакуумной фильтрацией, промывают 40 мл петролейного эфира и сушат в вакууме. Продукт повторно растворяют в 40 мл метиленхлорида, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 1,93 г 5,8-дибромпиридо[3,4-b]пиразина (6,7 ммоль, 92%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,19 (м, 1H), 9,12 (м, 1H), 8,85 (м, 1H).

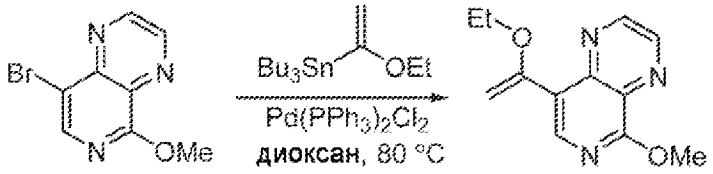
8-Бром-5-метокси-пиридо[3,4-b]пиразин (XXVa)



XXVa

К суспензии 1,52 г (5,26 ммоль, 1,0 экв.) 5,8-дибромпиридо[3,4-b]пиразина в 20 мл безводного метанола в атмосфере азота добавляют 0,43 г (7,89 ммоль, 1,5 экв.) метоксида натрия и смесь нагревают при 60°С в течение 3 ч. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток повторно растворяют в 70 мл этилацетата и промывают 20 мл насыщенного раствора соли. Органическую фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 1,25 г 8-бром-5-метокси-пиридо[3,4-b]пиразина (**XXVa**), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12 (д, 1H), 8,95 (м, 1H), 8,54 (д, 1H), 4,24 (с, 3H).

8-(1-Этоксивинил)-5-метокси-пиридо[3,4-b]пиразин(XXVIa)

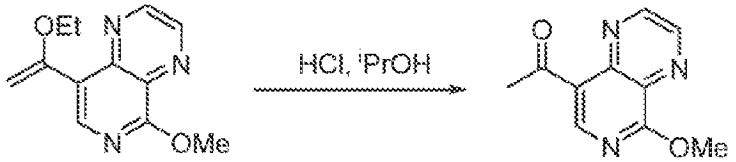


XXVa **XXVIa**

Раствор 0,4 г (1,66 ммоль, 1,0 экв.) 8-бром-5-метокси-пиридо[3,4-b]пиразина (**XXVa**) в 10 мл безводного 1,4-диоксана в сосуде под давлением дегазируют азотом в течение 5 минут и 0,73 мл (2,16 ммоль, 1,3 экв.) трибутил(1-этоксивинил)станнана и добавляют 0,11 г (0,15 ммоль, 0,09 экв.) хлорбис(трифенилфосфин)палладия(II). Сосуд герметично закрывают, и смесь нагревают при 100°С в течение 1 ч. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 20 мл этилацетата и фильтруют через

CELITE®. Слой промывают 30 мл этилацетата и фильтраты выпаривают в CELITE® и очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 5-45% этилацетата/гексана) с получением 0,31 г (1,5 ммоль, 80%) 8-(1-этоксивинил)-5-метокси-пиридо[3,4-b]пиразина (**XXVIa**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,16 (д, 1H), 9,00 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,91 (д, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,93 (кв, 2H), 1,31 (т, 3H).

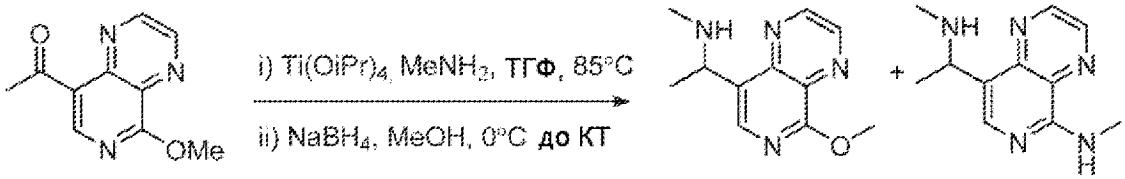
1-(5-Метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этенон (XXVIIa)



XXVIa XXVIIa

К суспензии 0,15 г (0,65 ммоль, 1,0 экв.) 8-(1-этоксивинил)-5-метокси-пиридо[3,4-b]пиразина (150 мг, 0,65 ммоль) в 10,5 мл изопропаноле добавляют 0,81 мл 2М водного HCl и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин. Летучие вещества удаляют в вакууме с получением 0,13 г неочищенного 1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этенона (**XXVIIa**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,24 (м, 1H), 9,02-9,11 (м, 1H), 8,64 (с, 1H), 4,17 (д, 3H), 2,82 (д,3H).

1-(5-Метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)-N-метилэтанамин (XXVIIIa) и N-Метил-8-(1-(метиламино)этил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин (XXVIIIb)

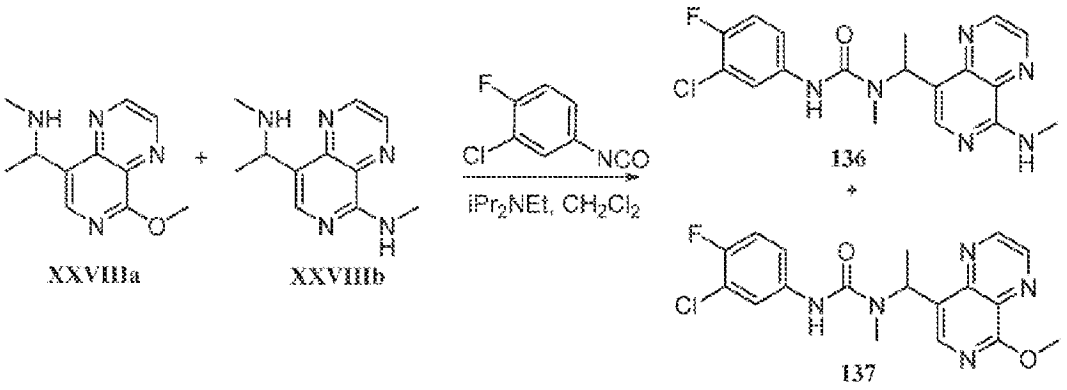


XXVIIa XXVIIIa XXVIIIb

К смеси 0,13 г (0,62 ммоль, 1,0 экв.) 1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этанона (**XXVIIa**) в 3,1 мл 2 М раствора метиламина в ТГФ добавляют 1,82 мл (6,15 ммоль, 10 экв.) тетраизопропоксититана и смесь подвергают микроволновому облучению, сохраняя температуру реакции 85°C в течение 30 мин. Смесь разбавляют 1,6 мл метанола, охлаждают до 0°C и добавляют 47 мг (1,23 ммоль, 2,0 экв.) боргидрида натрия. После перемешивания в течение 25 мин, реакционную смесь медленно добавляют к 0,75 мл перемешиваемого насыщенного раствора соли. Смесь разбавляют 20 мл этилацетата и фильтруют через CELITE®. Слой промывают 15 мл этилацетата и объединенный фильтрат сушат (Na_2SO_4), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Полученную неочищенную смесь продукта, 0,13 г в виде смеси 1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)-N-метилэтанамина (**XXVIIIa**) и N-метил-8-(1-(метиламино)этил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амина (**XXVIIIb**) берут дальше без дополнительной обработки.

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)-1-метилмочевина (Соединение 137) и

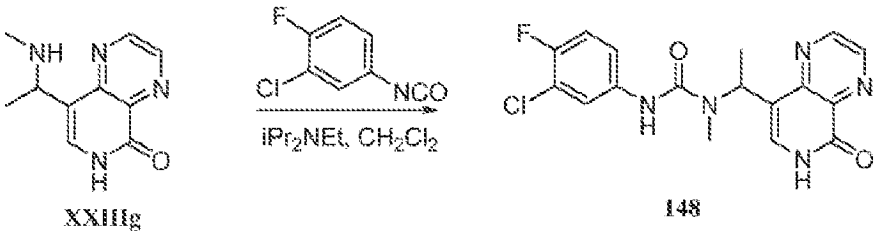
3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-(метиламино)пиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевина (Соединение 136)



Раствор 28 мкл (0,22 ммоль) 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола в 0,5 мл метиленхлорида добавляют к 0°C суспензии неочищенной смеси 54 мг 1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)-N-метил-этанамина (**XXVIIIa**) и N-метил-8-(1-(метиламино)этил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амина (**XXVIIIb**) в 1,5 мл метиленхлорида. Через 5 мин, неочищенную реакционную смесь загружают в прекондиционированную 12 г колонку с диоксидом кремния и продукты разделяют флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 10-80% этилацетата/гексана). Первый элюированный продукт повторно очищают полупрепаративной ЖХВД с получением 8,5 мг (9%) рацемической 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)-1-метилмочевины (**Соединение 137**). ЖХМС: m/z найдено 390,2/392,2 [M+H]+, ВУ=6,50 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,29-9,35 (м, 1H), 9,04-9,12 (м, 2H), 8,44 (с, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,06 (кв, 1H), 4,28 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 1,77 (д, 3H).

Второй элюированный продукт повторно очищают флэш-хроматографией (SiO_2, элюируя градиентом 1-4% метанол/метиленхлорид) с получением 17 мг (38%) рацемической 3-(3-хлор-4-фтор-фенил)-1-метил-1-[1-[5-(метиламино)пиридо[3,4-b]пиразин-8-ил]этил]мочевины (**Соединение 136**). ЖХМС: m/z найдено 389,2/391,3 [M+H]+, ВУ=5,44 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,56 (с, 1H), 8,98 (д, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,08 (т, 1H), 6,90 (д, 1H), 5,85-5,96 (м, 1H), 3,23 (д,3H), 2,77 (с, 3H), 1,70 (д, 3H).

3-(3-Хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевина (Соединение 148)



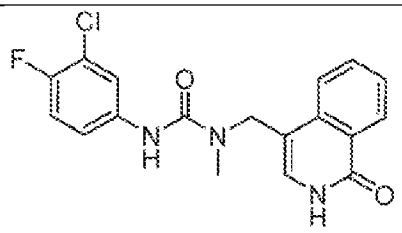
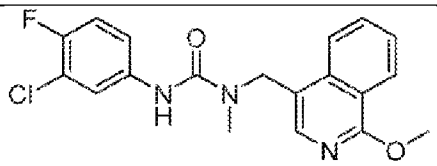
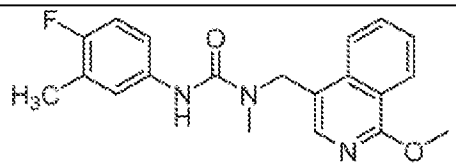
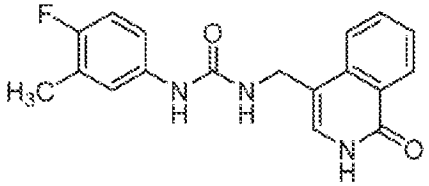
Рацемическую 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевину **(Соединение 148)** синтезируют аналогично методике, описанной выше, из 8-(1-(метиламино)этил)пиридо[3,4-b]пиразин-5(6H)-она (**XXIIIg**) и 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензола. ЖХМС: m/z найдено

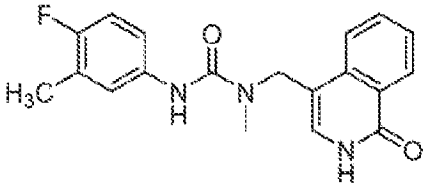
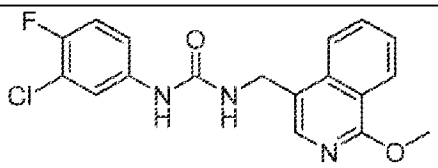
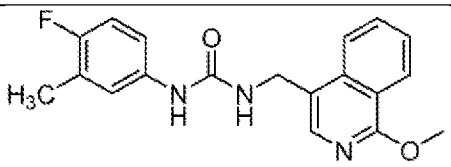
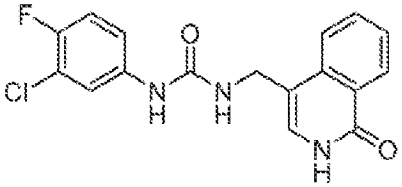
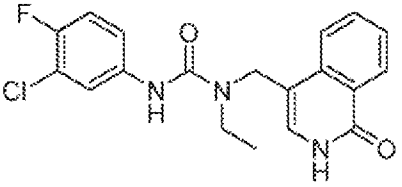
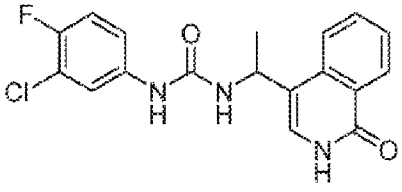
376,2/378,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,97 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,93 (д, 1H), 8,96 (д, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,39-7,50 (м, 2H), 7,29 (т, 1H), 5,87 (кв, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,50 (д, 3H).

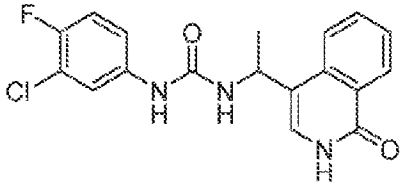
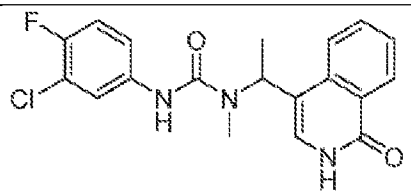
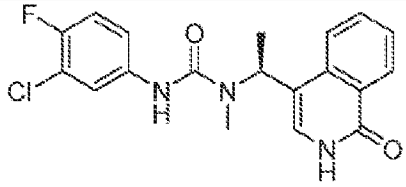
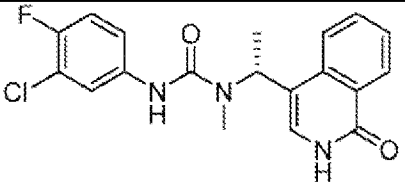
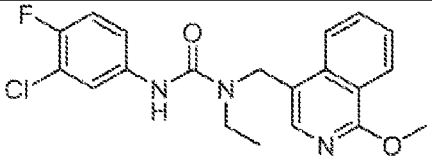
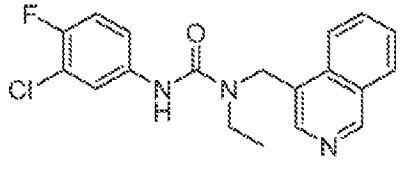
ПРИМЕР 2: БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

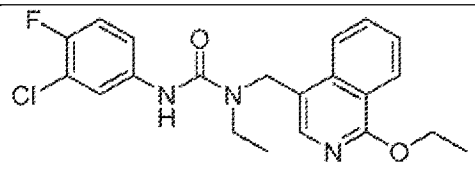
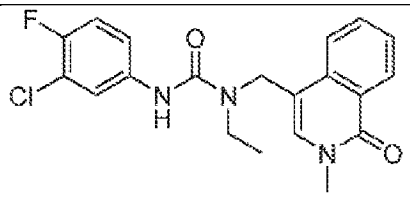
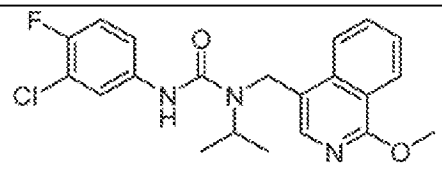
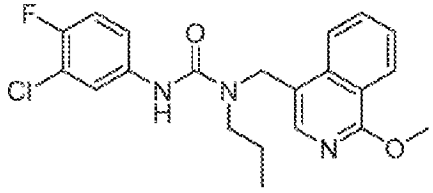
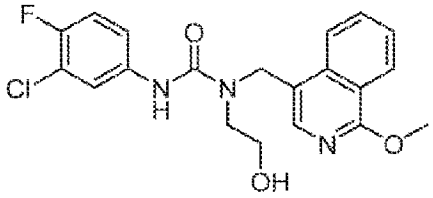
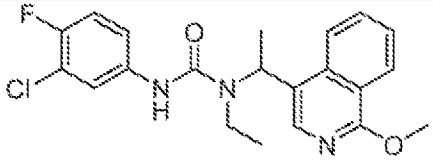
Типовые соединения по изобретению тестируют на способность ингибировать образование релаксированной кольцевой ДНК (rcДНК) в анализе HepDE19, как описано в другом месте в настоящем документе. Результаты проиллюстрированы в таблице 4.

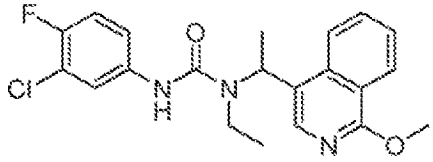
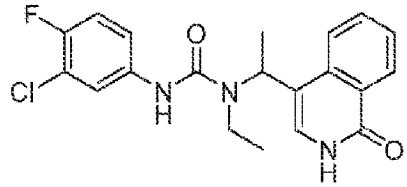
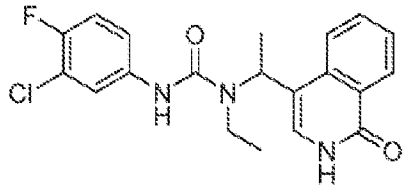
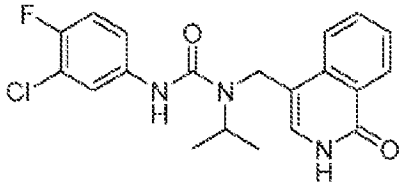
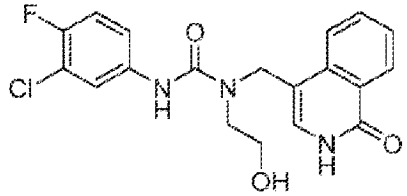
Таблица 4.

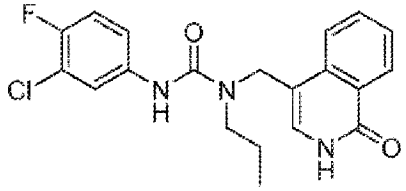
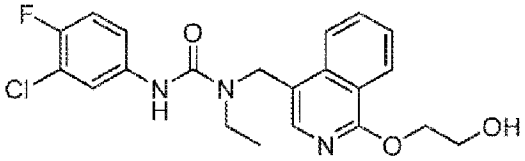
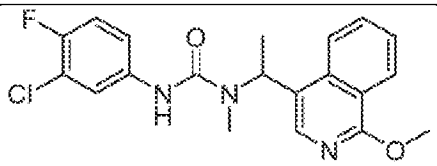
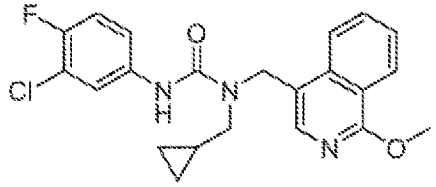
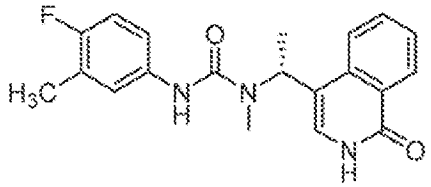
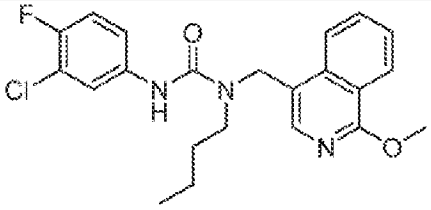
№	Номенклатура	DE-19bДНК EC_{50} (мкм)
1	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,47
2	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевина	2,0
3	 3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевина	1,1
4	 1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	4,8

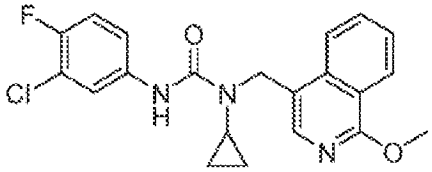
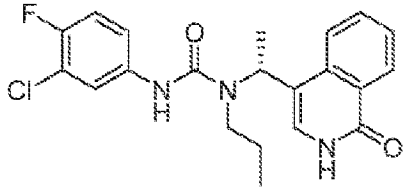
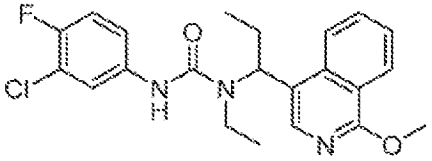
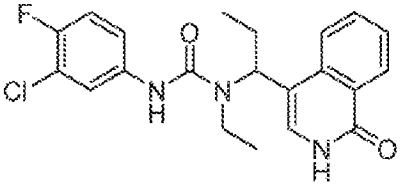
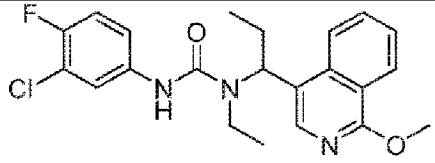
5	 3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,49
6	 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина	9,0
7	 1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина	12
8	 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	6,8
9	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,16
10	 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	3,4

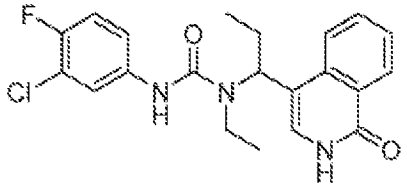
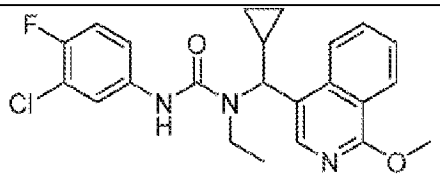
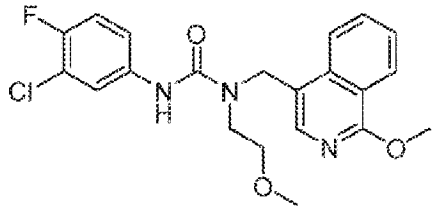
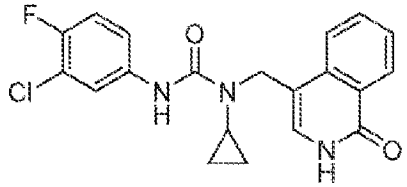
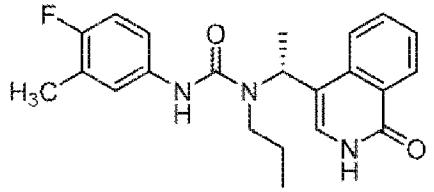
11	 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	4,7
12	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	0,16
13	 (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	4,7
14	 (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,04
15	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина	1,2
16		1,7

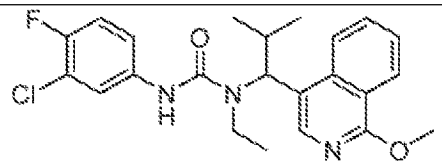
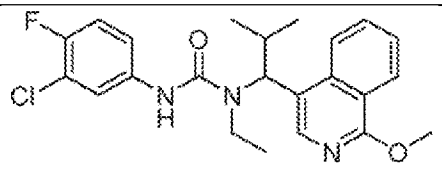
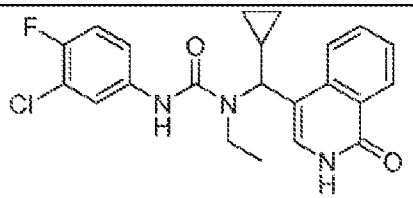
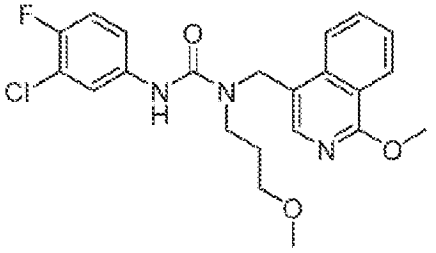
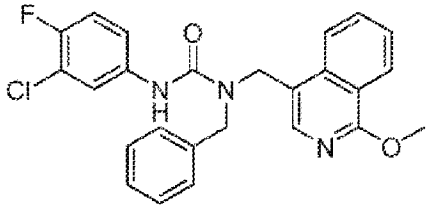
	3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(изохинолин-4-илметил)мочевина	
17	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-этоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина	1,6
18	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,26
19	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина	2,1
20	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевина	0,44
21	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина	18
22	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-	9,6

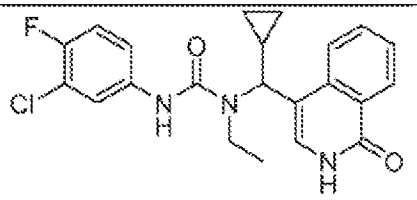
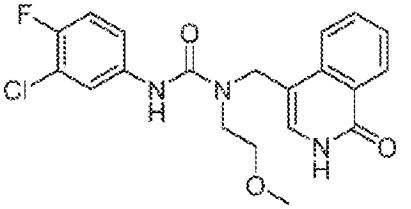
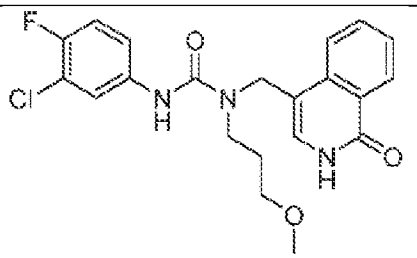
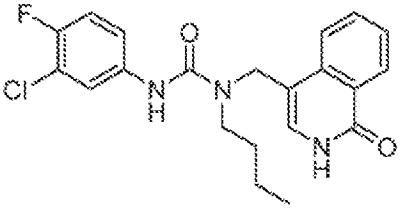
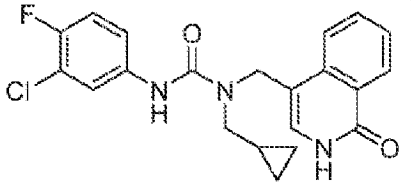
	ил)этил)мочевина **энантиомер I**	
23	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,27
24	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	3,2
25	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,02
26	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,43
27	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	1,0

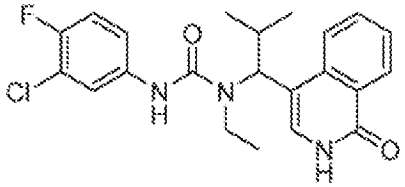
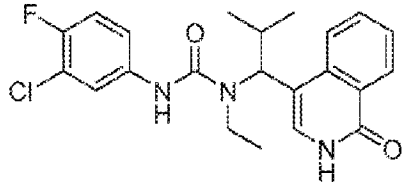
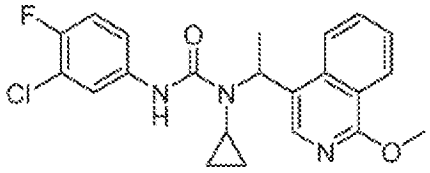
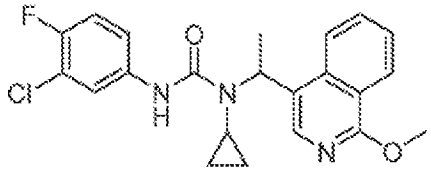
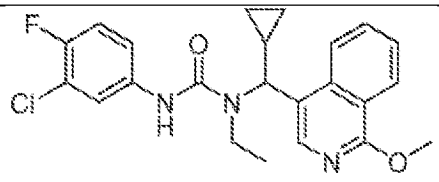
28	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевина	0,06
29	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-(2-гидроксиэтокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевина	4,2
30	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,56
31	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,87
32	 (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,03
33		0,62

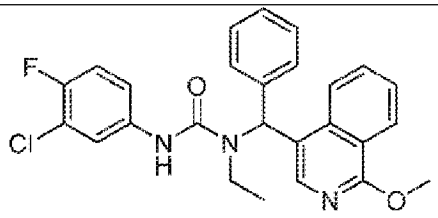
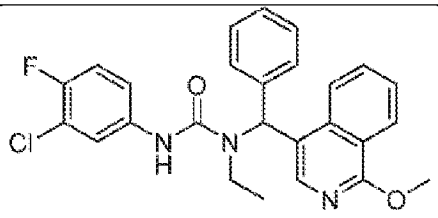
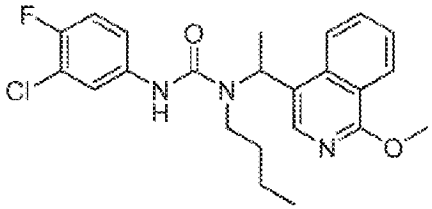
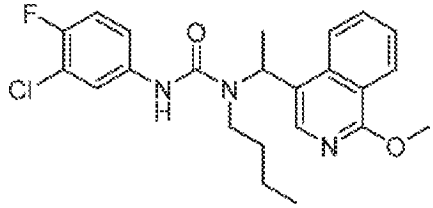
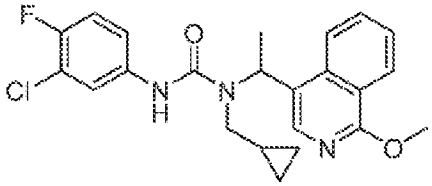
	1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина	
34	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина	3,7
35	 (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевина **энантиомер II**	0,01
36	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина **энантиомер I**	2,1
37	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевина **энантиомер II**	0,26
38	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина **энантиомер II**	18

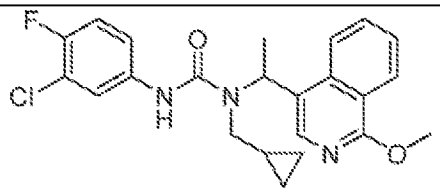
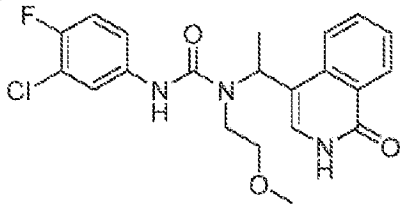
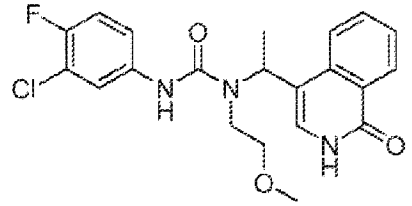
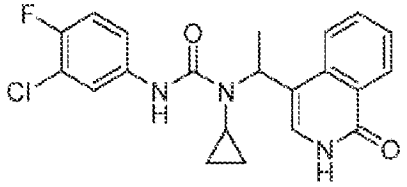
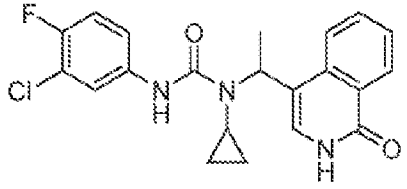
39	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевина **энантиомер I**	14
40	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина **энантиомер I**	20
41	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина	3,8
42	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,81
43	 (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевина **энантиомер II**	0,01

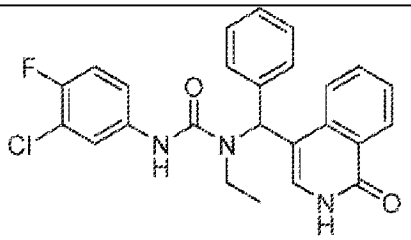
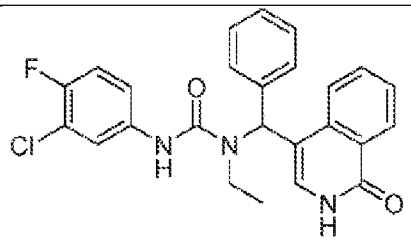
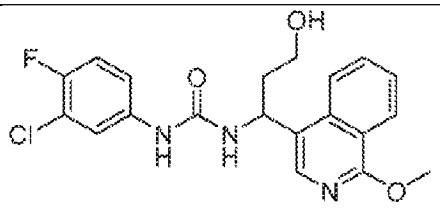
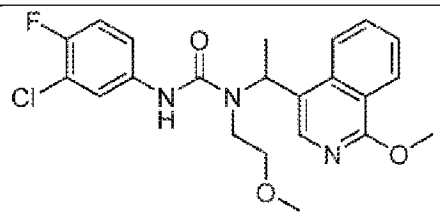
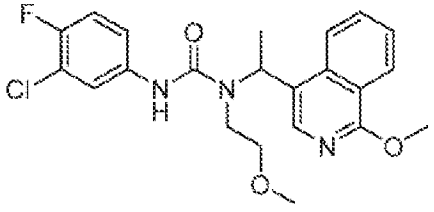
44	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевина **энантиомер I**	25
45	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевина **энантиомер II**	19
46	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина **энантиомер I**	23
47	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-(3-метоксипропил)мочевина	2,0
48	 1-бензил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевина	2,1

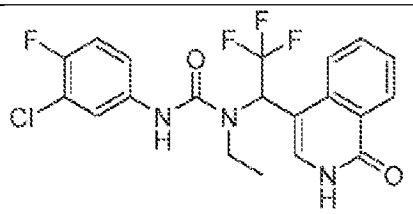
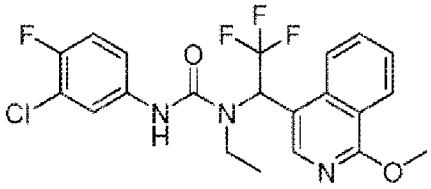
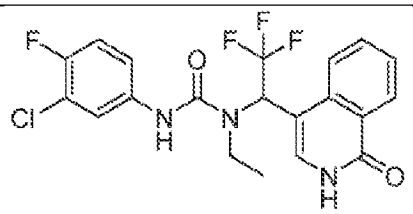
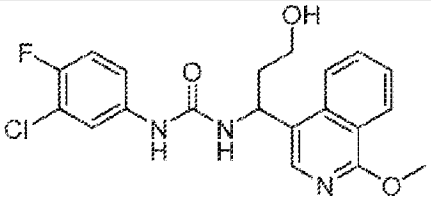
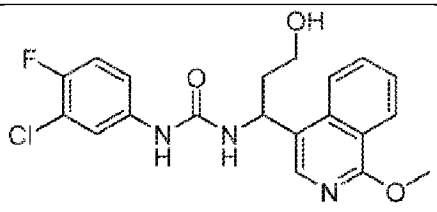
49	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина **энантиомер II**	0,50
50	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,47
51	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,13
52	 1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,08
53	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,16

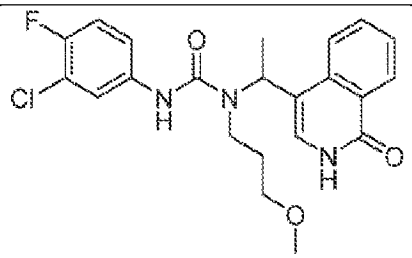
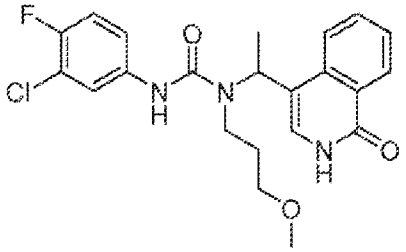
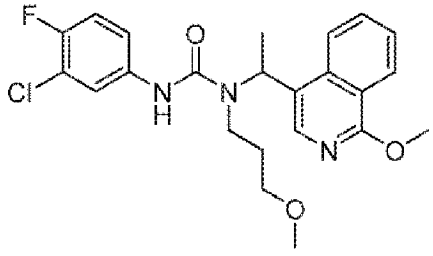
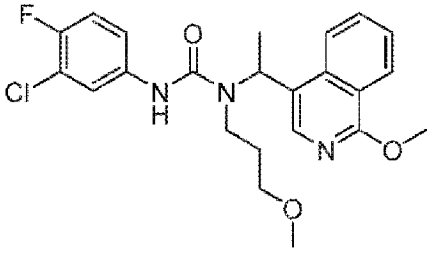
54	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевина **энантиомер I**	20
55	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевина **энантиомер II**	11
56	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	13
57	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,24
58	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевина **энантиомер II**	3,5

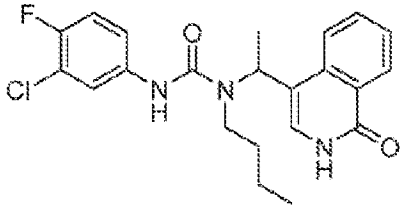
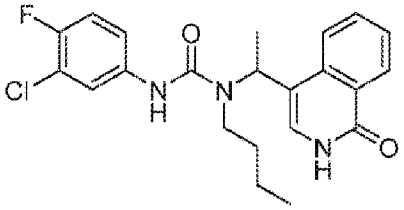
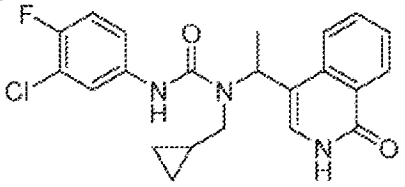
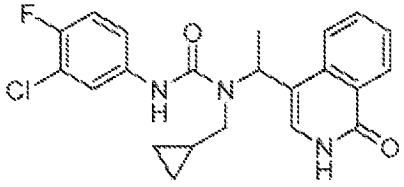
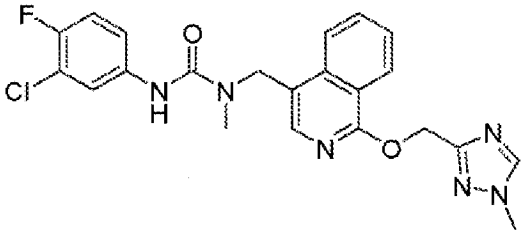
59	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина **энантиомер I**	22
60	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина **энантиомер II**	8,8
61	 1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,08
62	 1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	7,1
63	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина	5,8

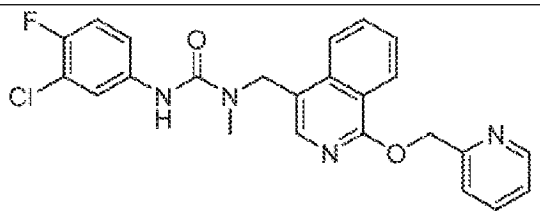
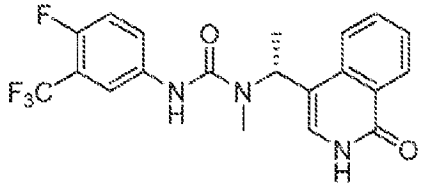
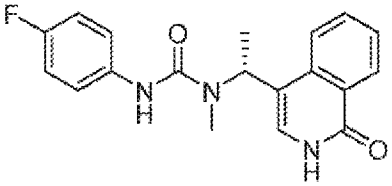
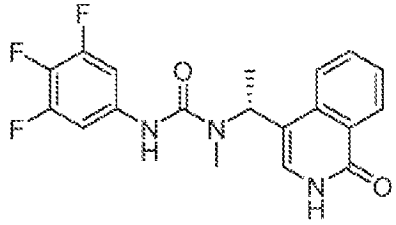
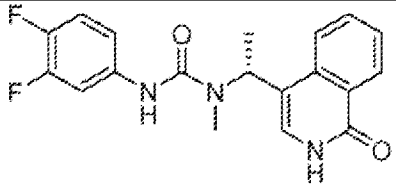
	энантиомер I	
64	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,12
65	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	10
66	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,09
67	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	7,9
68	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	0,06

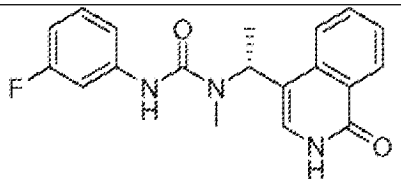
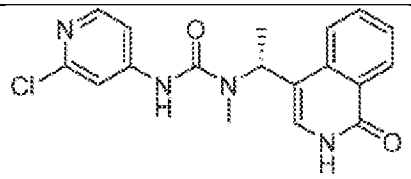
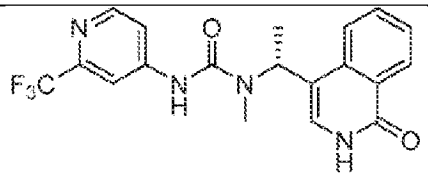
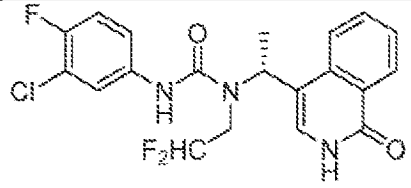
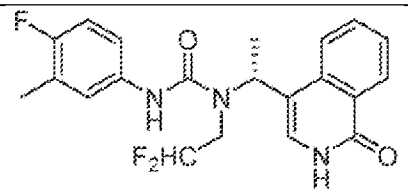
	энантиомер II	
69	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина **энантиомер I**	9,7
70	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевина **энантиомер II**	16
71	 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина	4,4
72	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	21
73	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-	0,78

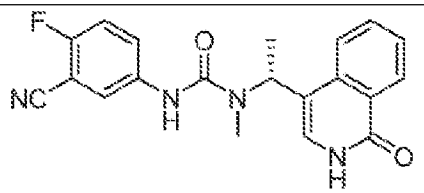
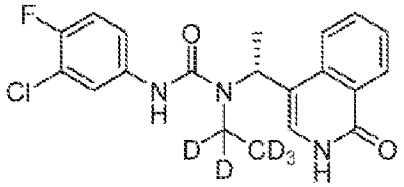
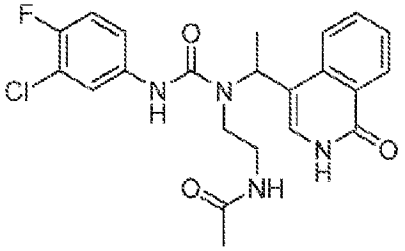
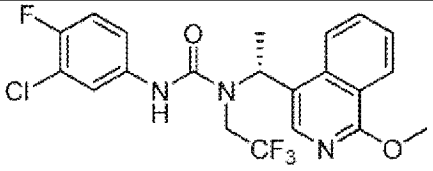
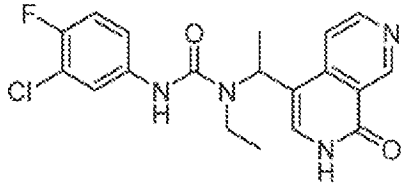
	метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	
74	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	15
75	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	4,5
76	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	1,4
77	 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина **энантиомер I**	7,4
78		24

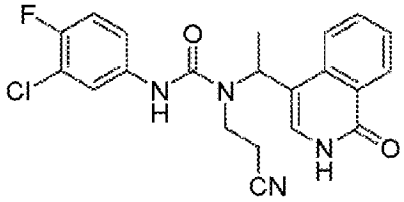
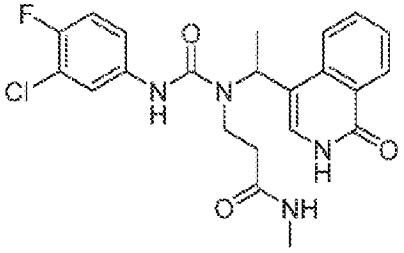
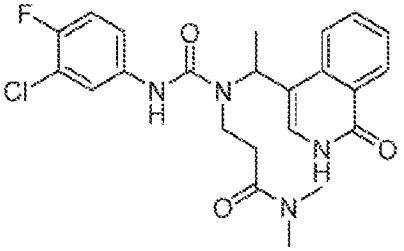
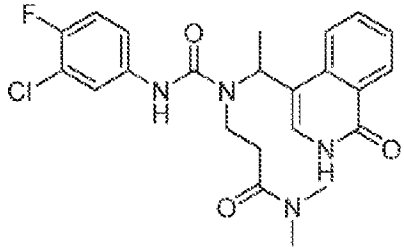
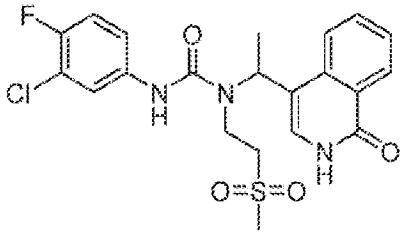
	1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина **энантиомер II**	
79	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	2,1
80	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,03
81	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевина **энантиомер I**	8,6
82	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевина **энантиомер II**	0,32

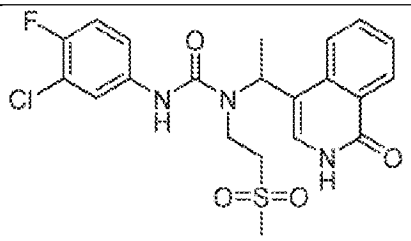
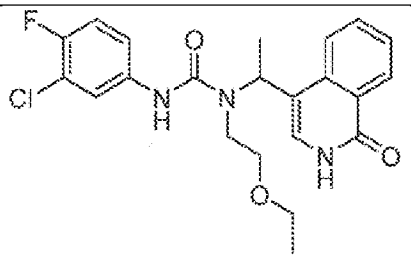
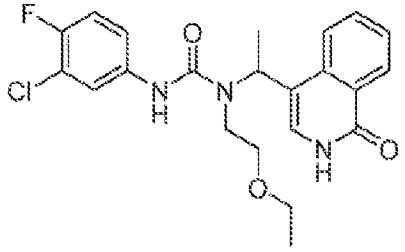
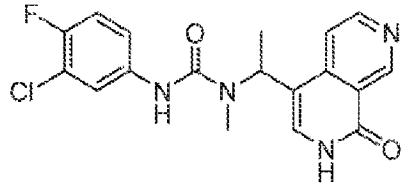
83	 1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,86
84	 1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,01
85	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,46
86	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,02
87	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевина	0,47

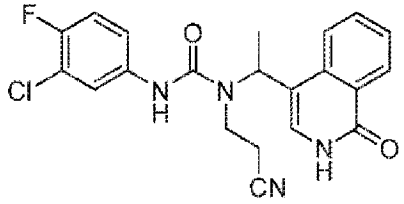
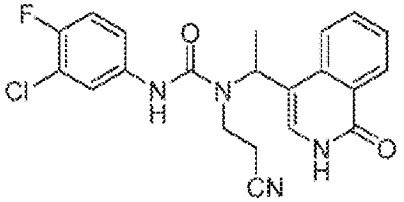
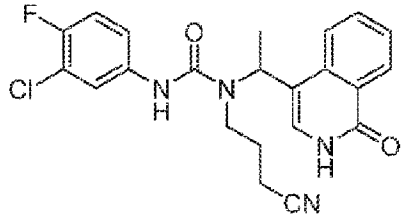
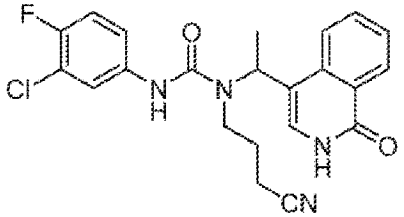
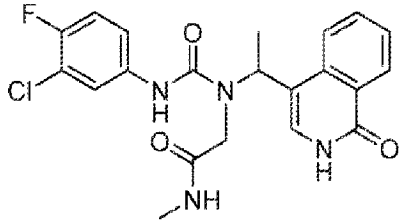
88	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-(пиридин-2-илметокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевина	1,1
89	 (R)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,32
90	 (R)-3-(4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,46
91	 (R)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевина **энантиомер II**	0,16
92	 (R)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,23

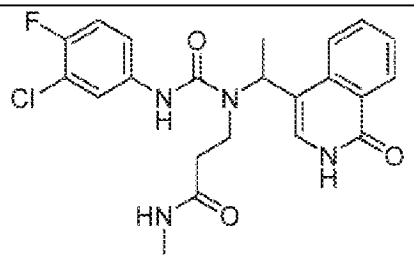
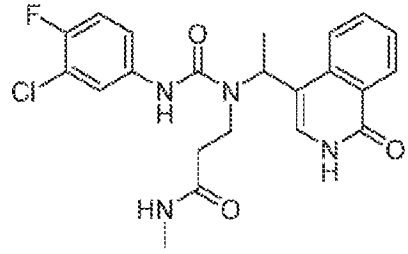
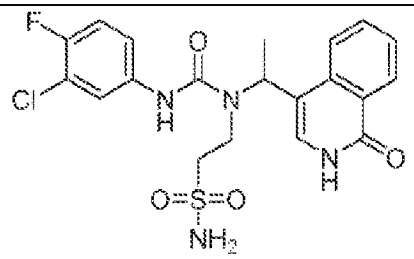
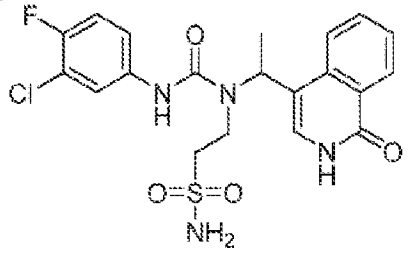
93	 (R)-3-(3-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,52
94	 (R)-3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	1,0
95	 (R)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевина **энантиомер II**	1,1
96	 (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,22
97	 (R)-1-(2,2-дифторэтил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,11

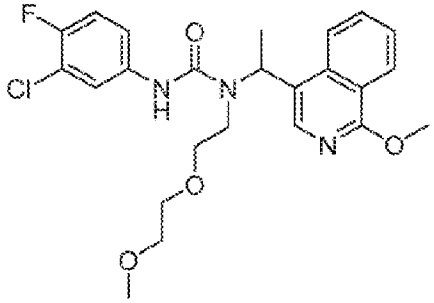
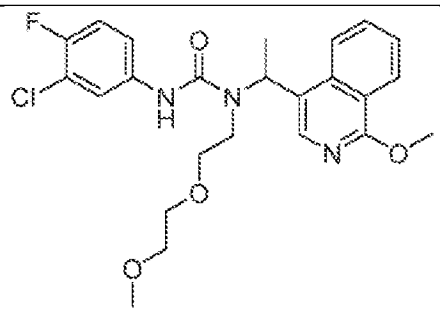
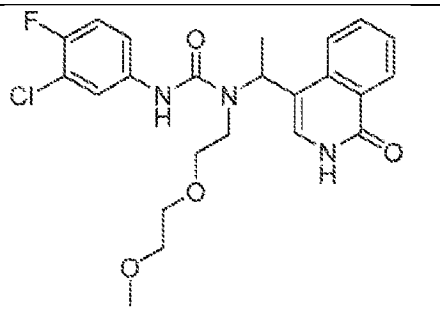
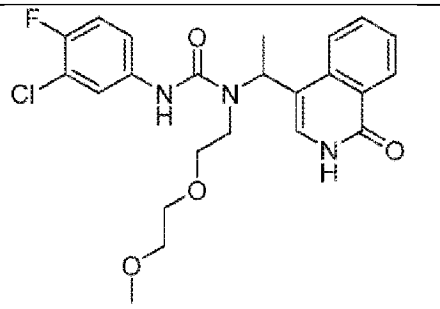
98	 (R)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,16
99	 (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d_5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,03
100	 N-(2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамид	1,0
101	 (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевина **энантиомер II**	0,42
102	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина	0,10

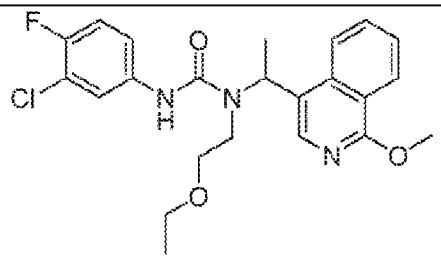
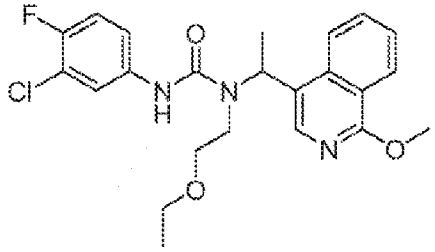
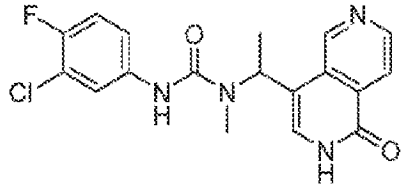
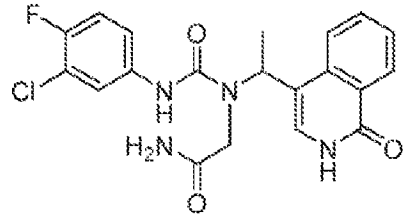
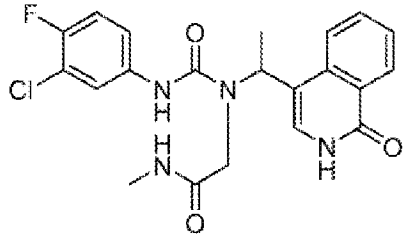
103	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	0,27
104	 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамид	0,57
105	 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамид **энантиомер I**	3,4
106	 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамид **энантиомер II**	0,08
107	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-	17

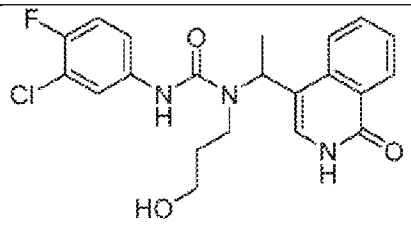
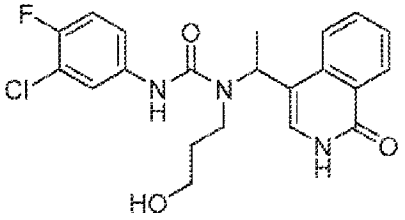
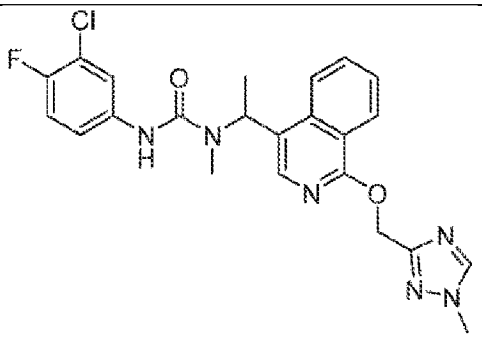
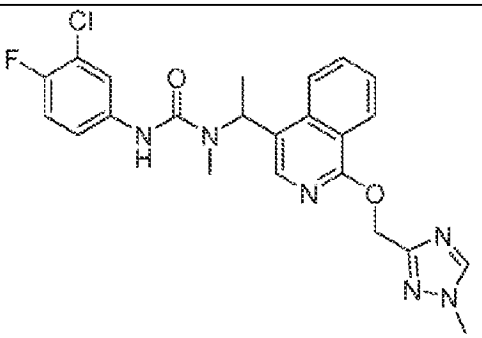
	1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	
108	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,05
109	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	8,0
110	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,17
111	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина	0,25

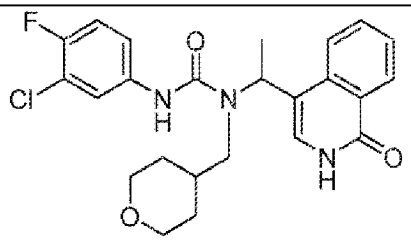
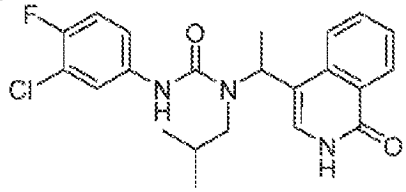
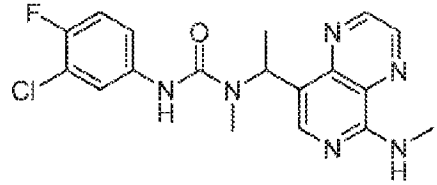
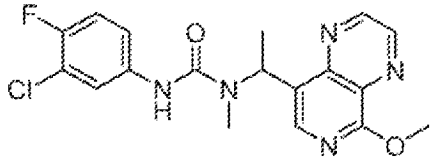
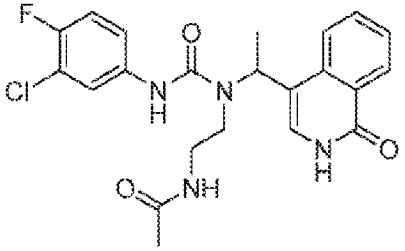
112	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	2,8
113	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,06
114	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	1,9
115	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,01
116	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-	1,0

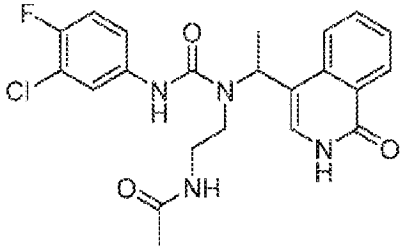
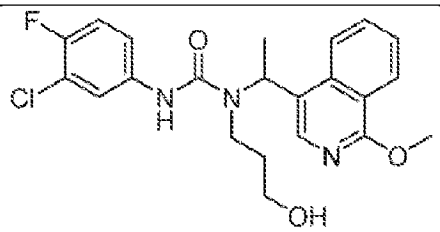
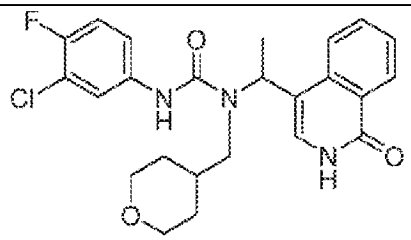
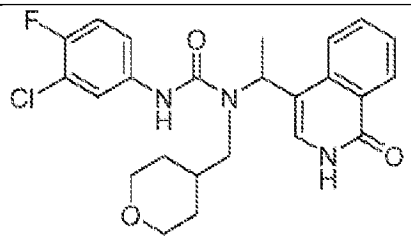
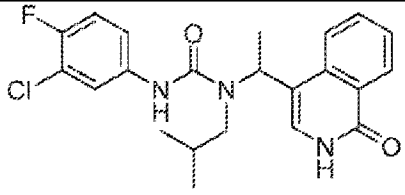
	ил)этил)уреидо)-N-метилацетамид	
117	 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамид **энантиомер I**	13
118	 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамид **энантиомер II**	0,14
119	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер I**	0,07
120	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер II**	18

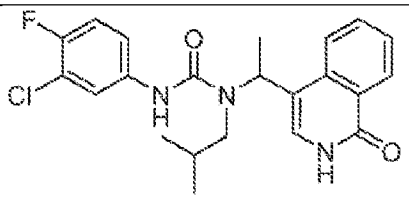
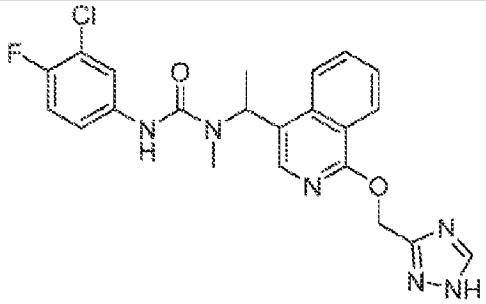
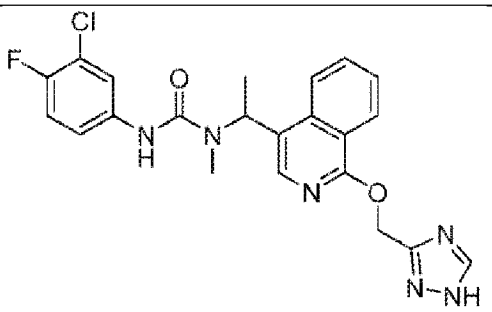
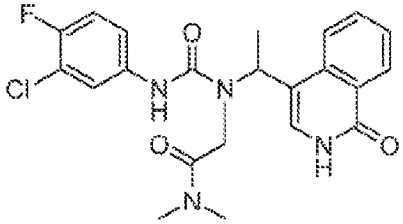
121	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	23
122	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	1,2
123	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	25
124	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	0,56

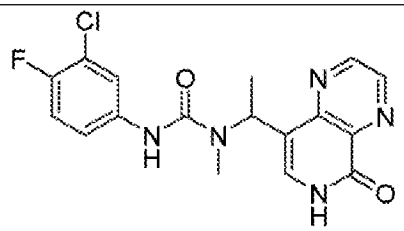
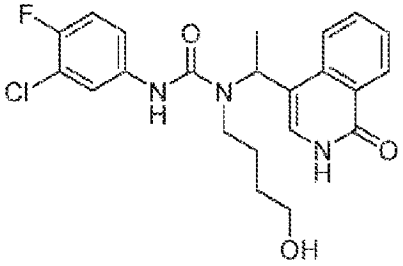
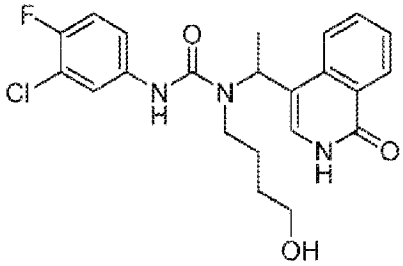
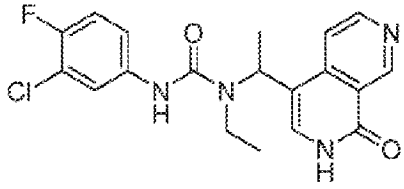
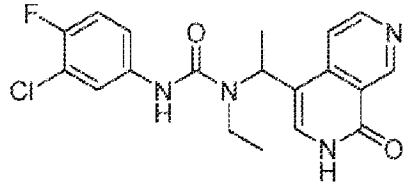
	энантиомер II	
125	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	20
126	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,63
127	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина	1,0
128	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)ацетамид	1,5
129	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-	0,53

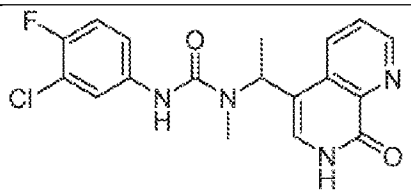
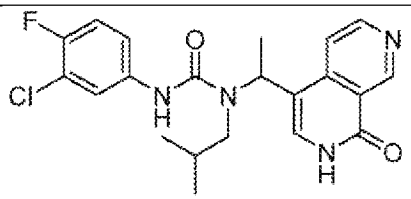
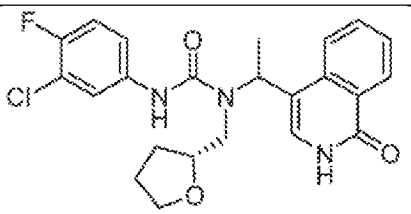
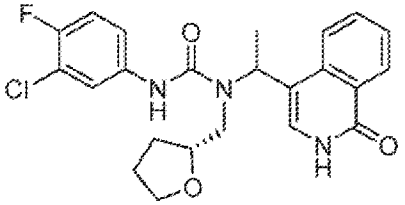
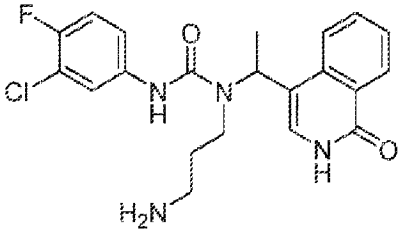
	ил)этил)уреидо)-N-метилацетамид **энантиомер II**	
130	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	7,9
131	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,01
132	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,06
133	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевина	5,9

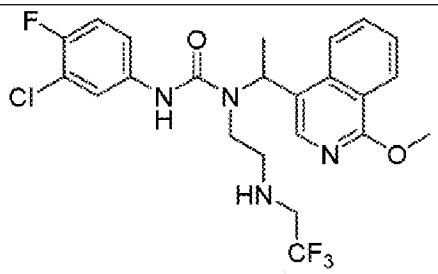
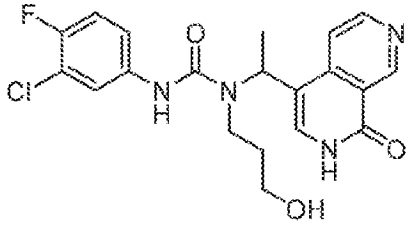
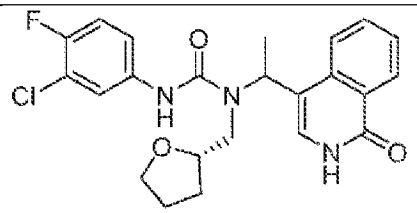
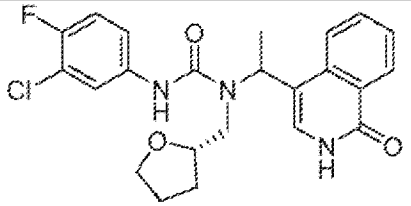
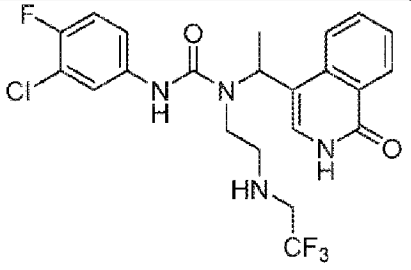
	энантиомер II	
134	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)мочевина	0,07
135	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	0,01
136	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-(метиламино)пиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевина	2,8
137	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)-1-метилмочевина	6,1
138	 N-(2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамид **энантиомер I**	19

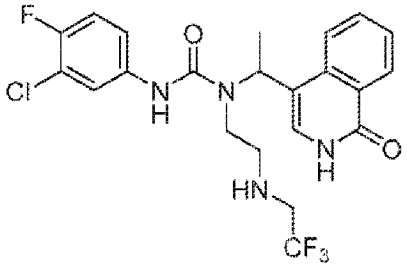
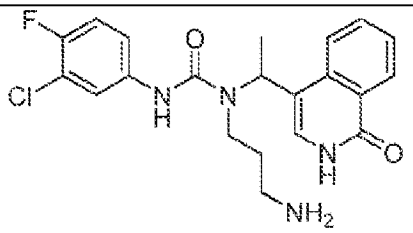
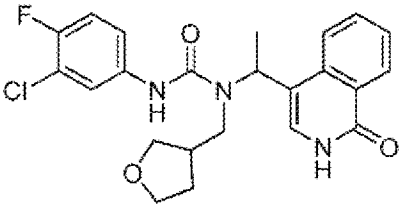
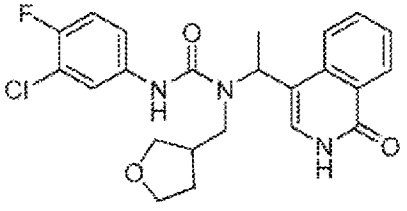
139	 N-(2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамид **энантиомер II**	0,46
140	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,23
141	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)мочевина **энантиомер I**	3,4
142	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)мочевина **энантиомер II**	0,04
143		0,85

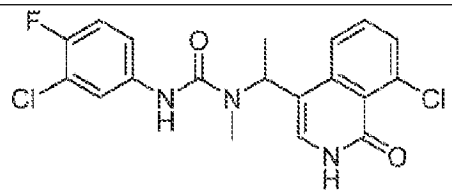
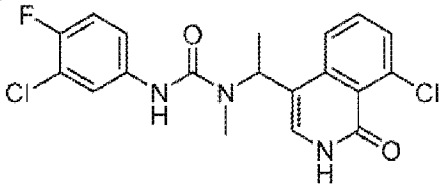
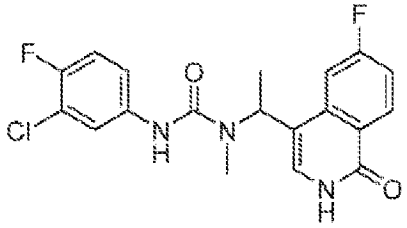
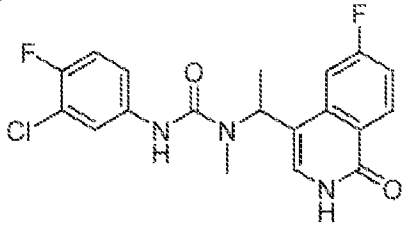
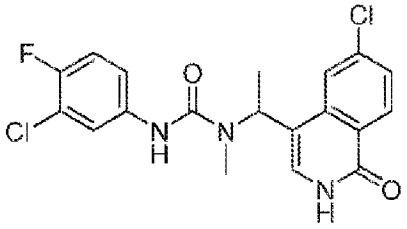
	3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	
144	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,01
145	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	4,2
146	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,05
147	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилацетамид	0,84

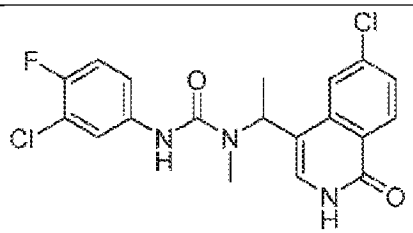
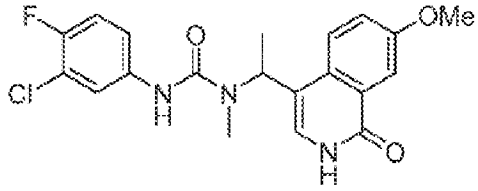
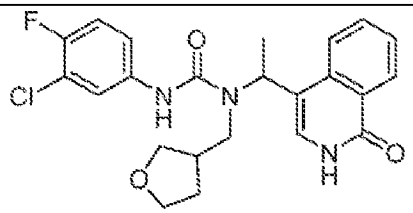
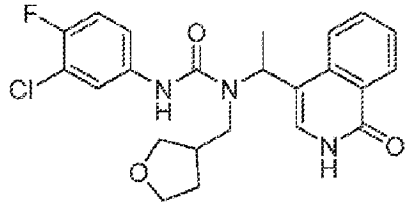
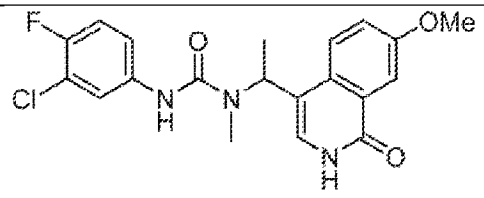
148	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевина	15
149	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	3,3
150	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,01
151	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	2,0
152	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-	0,15

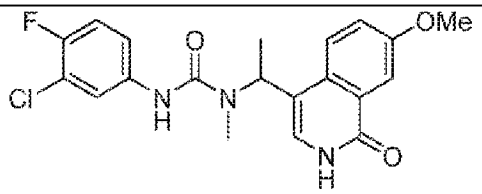
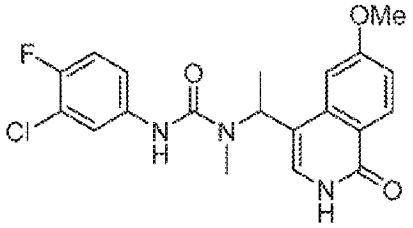
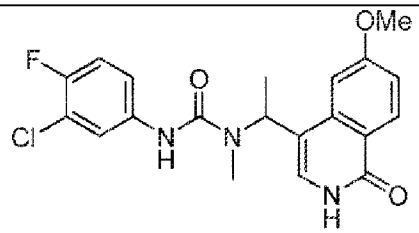
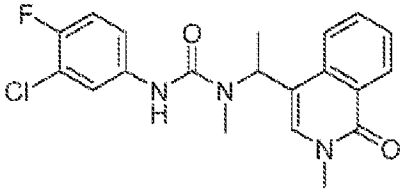
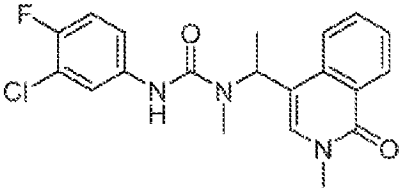
	нафтиридин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	
153	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)этил)мочевина	0,87
154	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина	0,02
155	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина **диастереомер I**	7,7
156	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина **диастереомер II**	0,17
157	 1-(3-аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	23

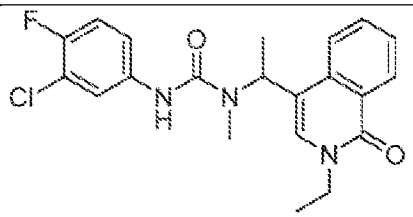
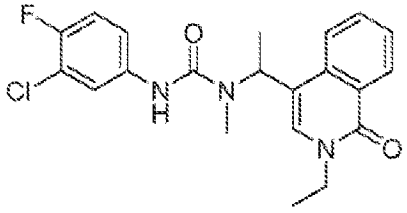
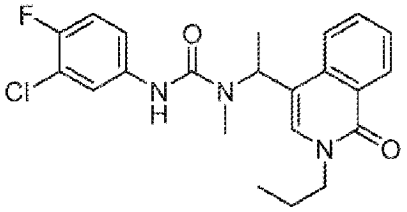
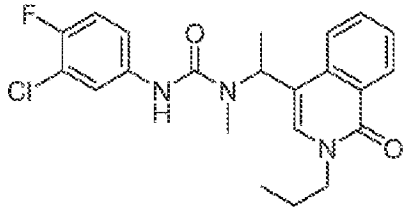
158	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевина	2,7
159	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина	0,10
160	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина **диастереомер I**	23
161	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевина **диастереомер II**	0,15
162	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-	0,58

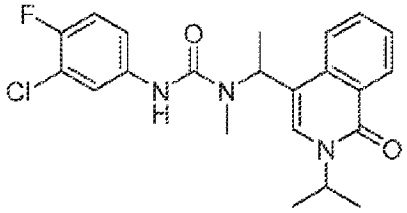
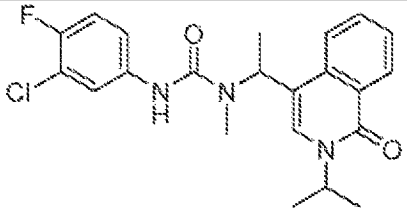
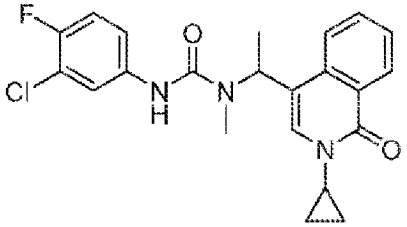
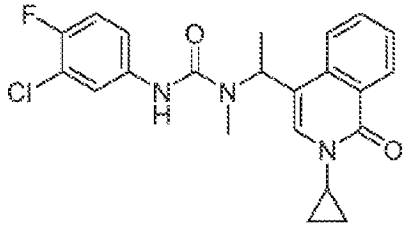
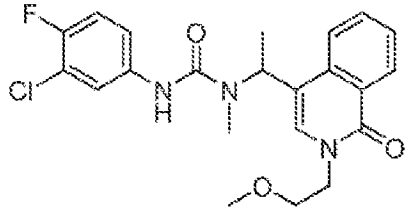
	ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевина **энантиомер I**	
163	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевина **энантиомер II**	5,3
164	 1-(3-аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	12
165	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевина **диастереомер IA**	1,4
166	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевина **диастереомер IIA**	0,01

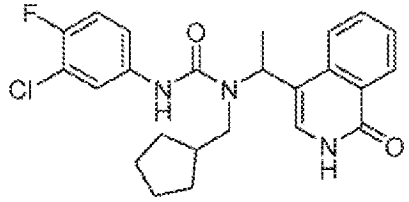
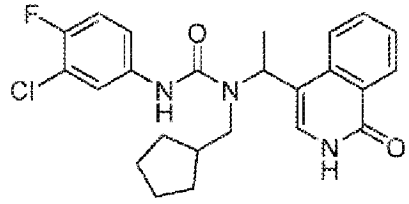
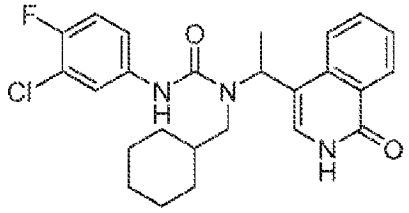
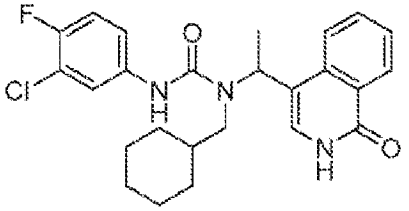
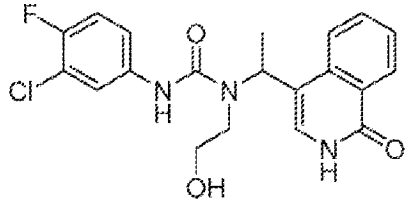
167	 1-(1-(8-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	2,4
168	 1-(1-(8-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,07
169	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	2,1
170	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,03
171	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина	5,4

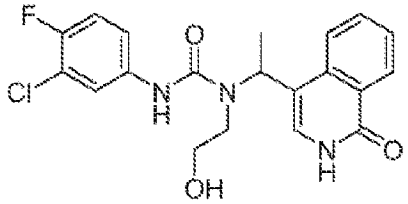
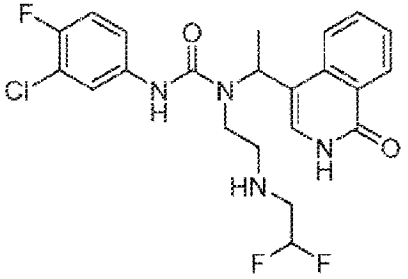
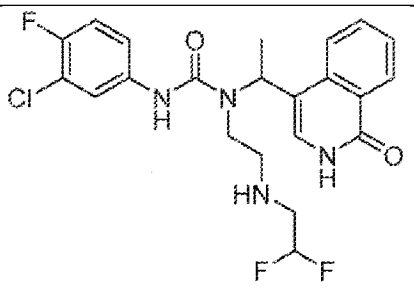
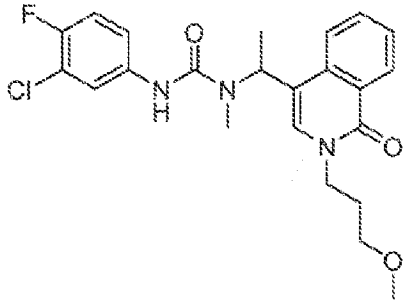
	энантиомер I	
172	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,12
173	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина	0,38
175	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевина **диастереомер IB**	0,85
176	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевина **диастереомер IIB**	0,01
177	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина	2,2

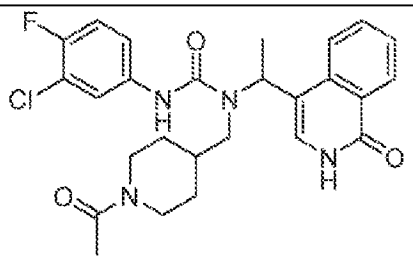
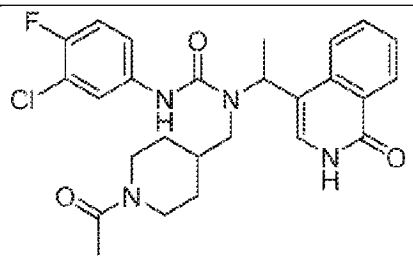
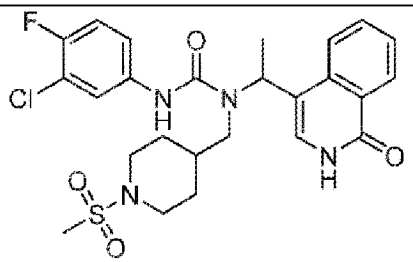
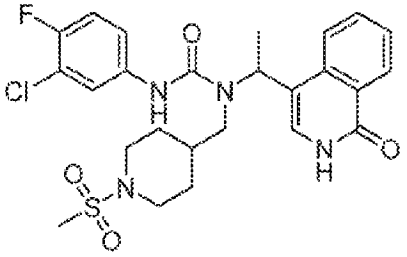
	энантиомер I	
178	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,17
179	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	7,3
180	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	1,4
181	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	1,8
182		0,03

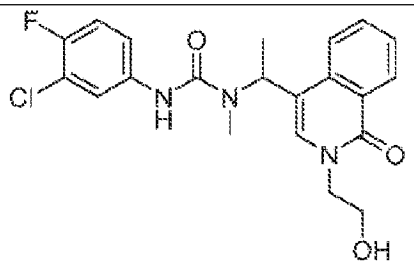
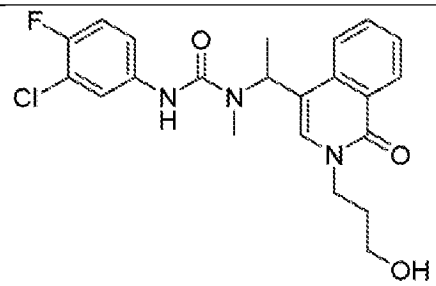
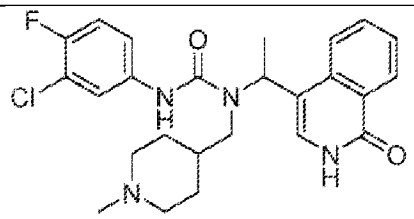
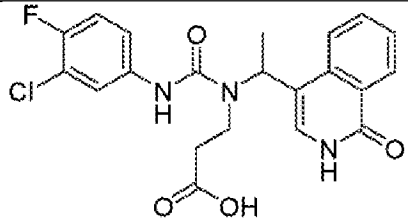
	3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	
183	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	18
184	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,09
185	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-пропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,34
186	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-пропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	8,4

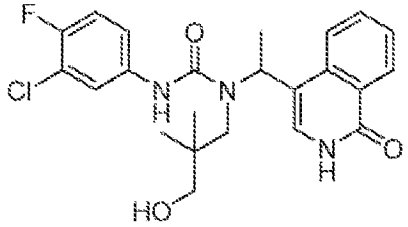
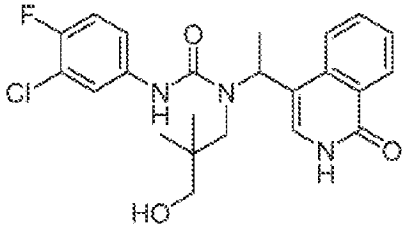
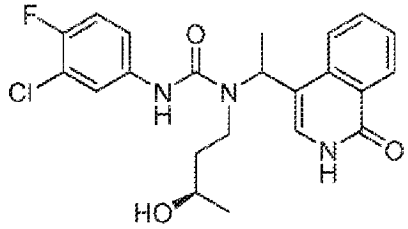
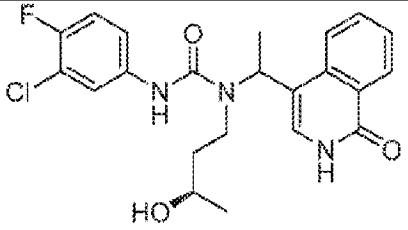
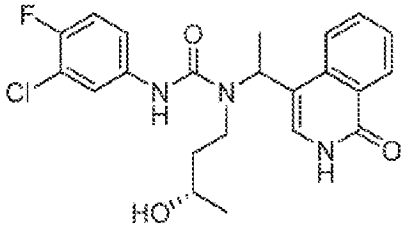
187	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,14
188	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	1,8
189	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	2,4
190	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,17
191	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1-оксо-1,2-	0,36

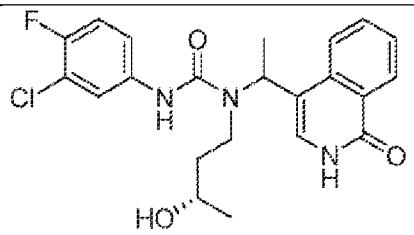
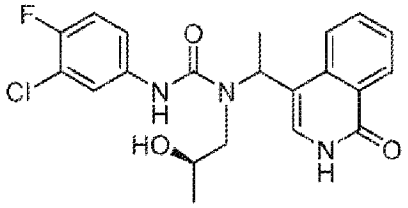
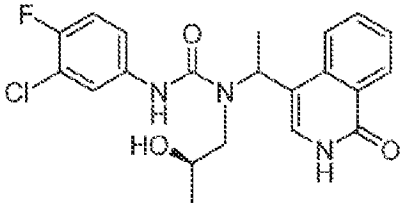
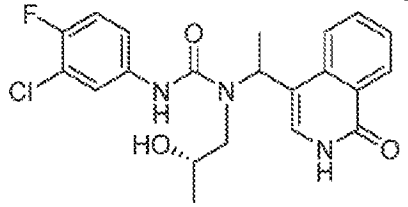
	дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	
192	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,42
193	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,01
194	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,95
195	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,03
196		20

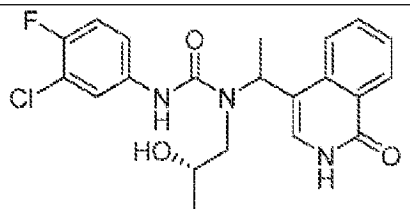
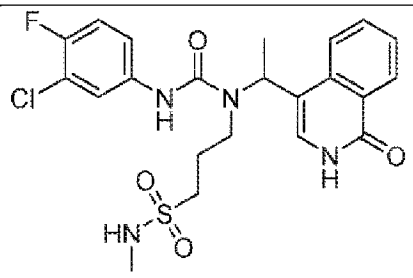
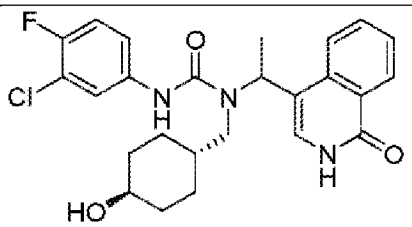
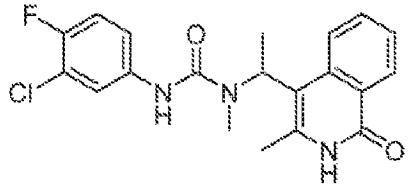
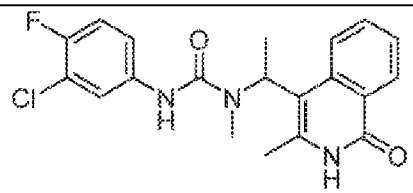
	3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	
197	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,08
198	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	11,9
199	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	2,2
200	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-метоксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина	0,40

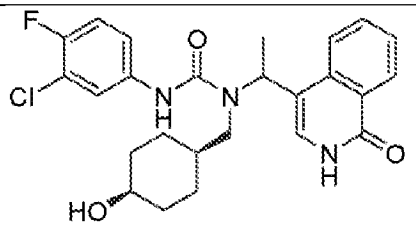
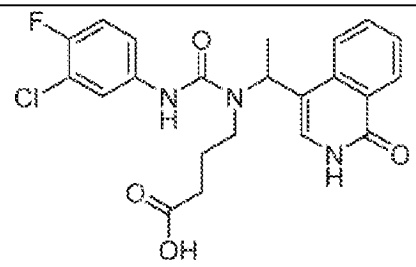
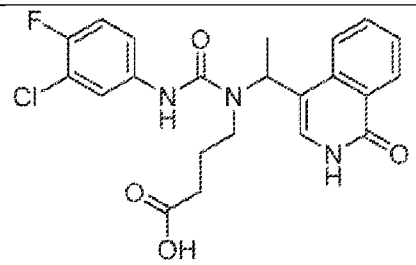
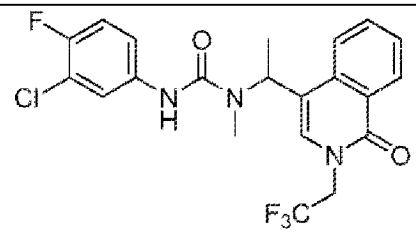
	энантиомер II	
201	 1-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,22
202	 1-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	7,3
203	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	10,5
204	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,06

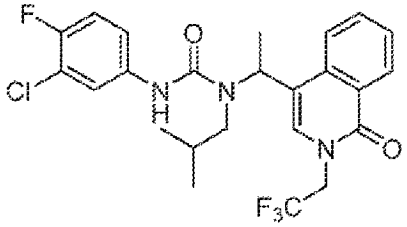
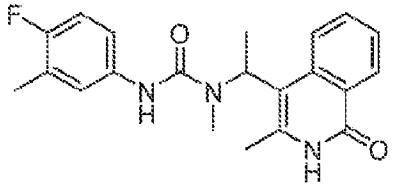
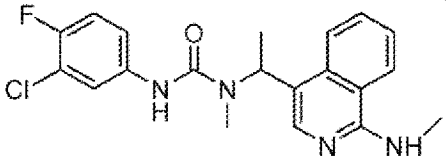
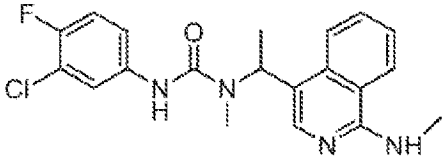
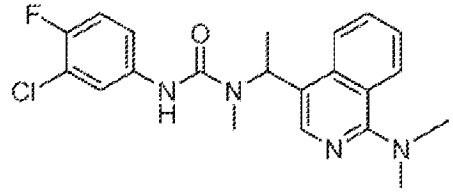
205	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,16
206	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-гидроксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,85
207	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	9,0
208	 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановая кислота **энантиомер II**	3,3

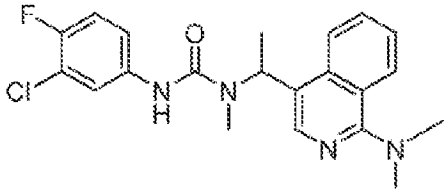
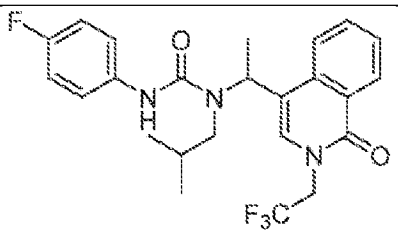
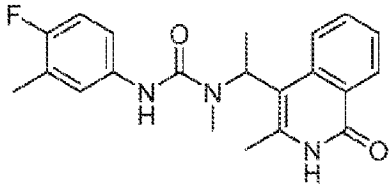
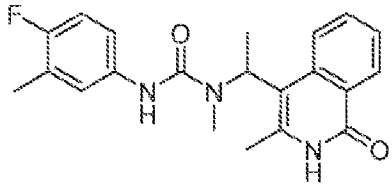
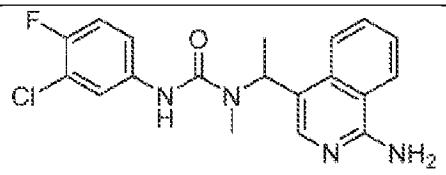
209	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	7,9
210	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,10
211	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **диастереомер I**	2,7
212	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **диастереомер II**	0,02
213		3,6

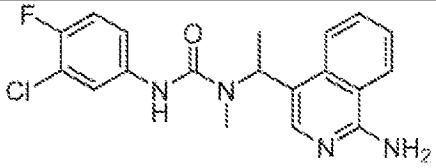
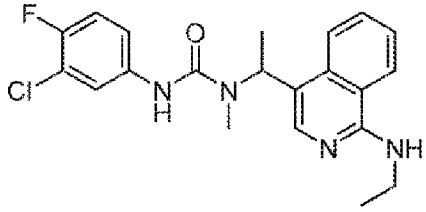
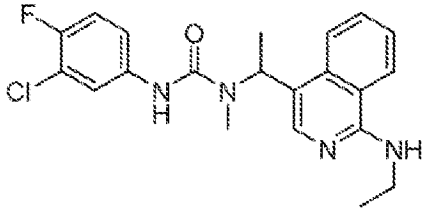
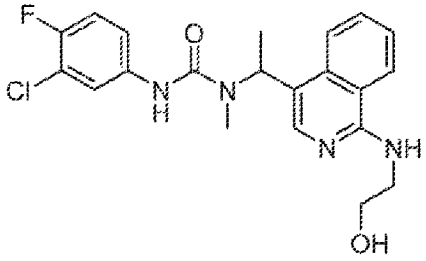
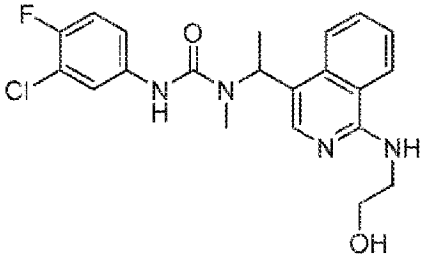
	3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **диастереомер I**	
214	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **диастереомер II**	0,047
215	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **диастереомер I**	23
216	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **диастереомер II**	0,09
217	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **диастереомер I**	8,2

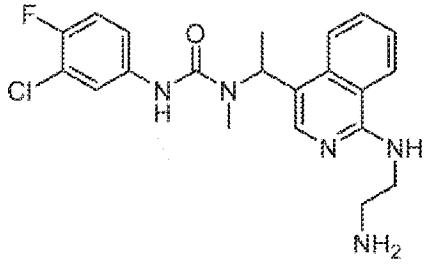
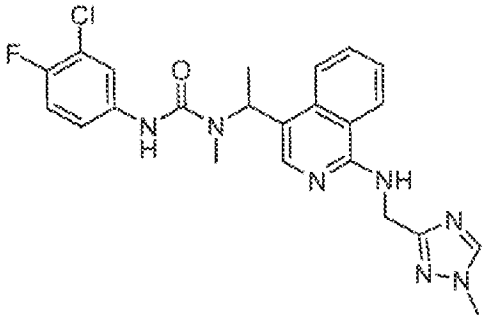
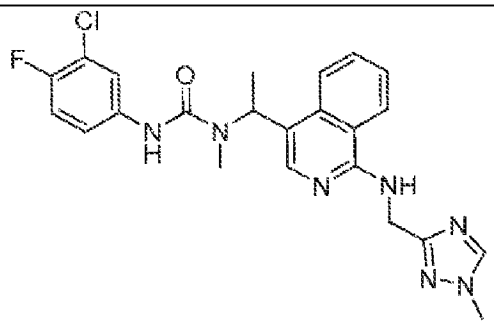
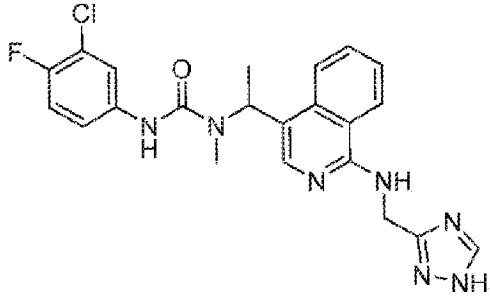
218	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **диастереомер II**	0,08
220	 3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропан-1-сульфонамид **энантиомер II**	0,14
221	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	0,21
222	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,62
223	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-	0,027

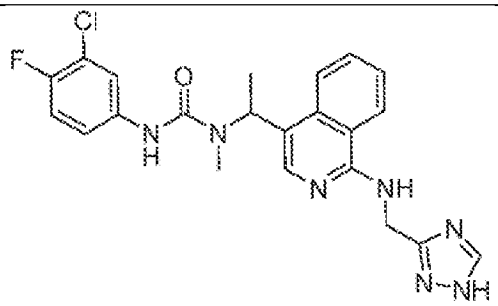
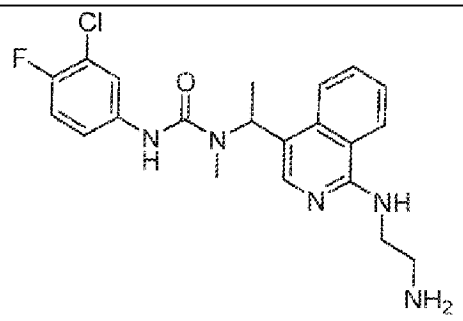
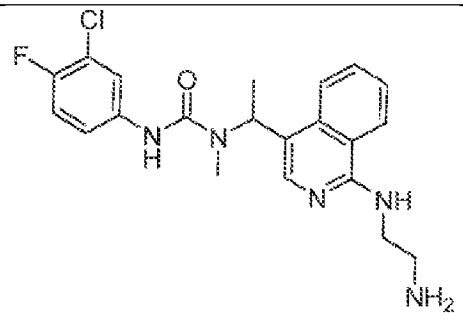
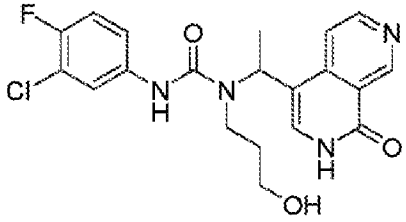
	дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	
225	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((4-цис-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,08
226	 4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановая кислота **энантиомер I**	25
227	 4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановая кислота **энантиомер II**	4,9
228	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	0,78

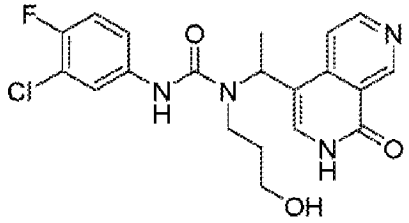
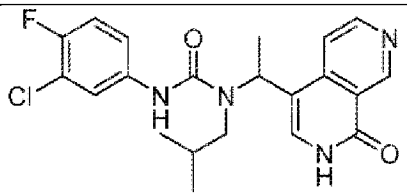
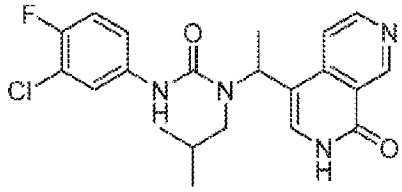
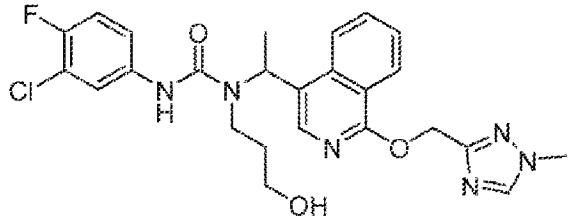
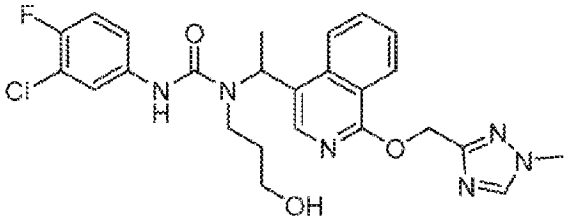
229	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	0,07
230	 3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	0,12
231	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	12
232	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,12
233	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	14

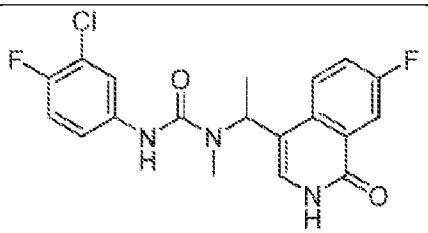
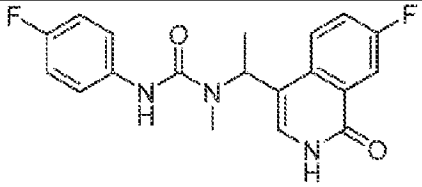
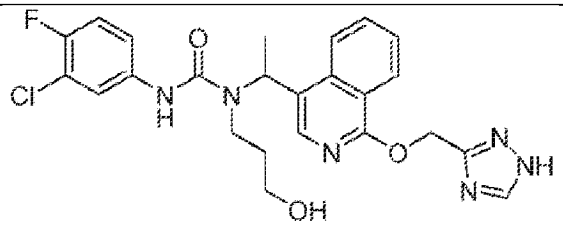
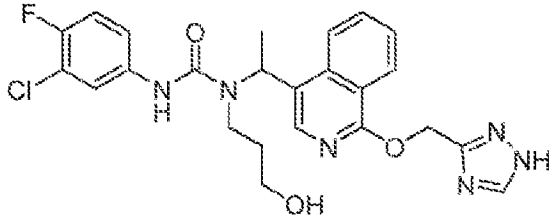
234	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,65
235	 3-(4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина	0,21
236	 3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	0,41
237	 3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,04
238	 1-(1-(1-аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	3,4

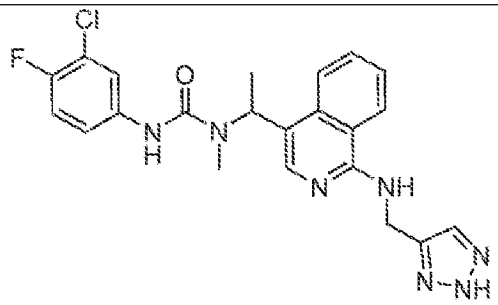
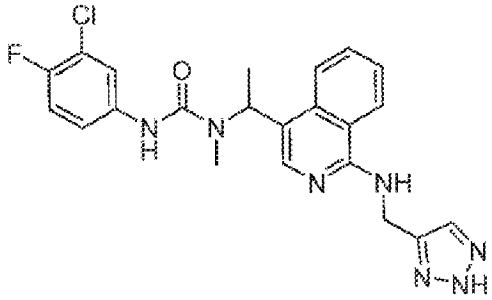
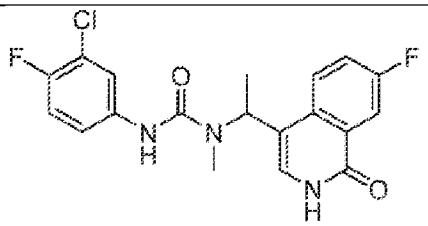
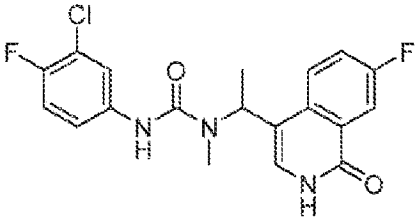
239	 1-(1-(1-аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,21
240	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	11,5
241	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,11
242	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,17
243	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-((2-	9,9

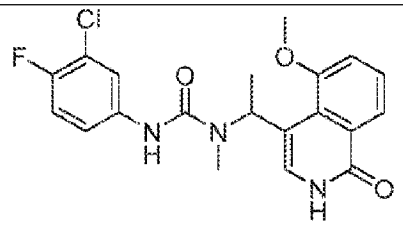
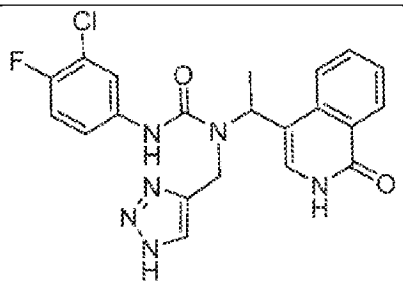
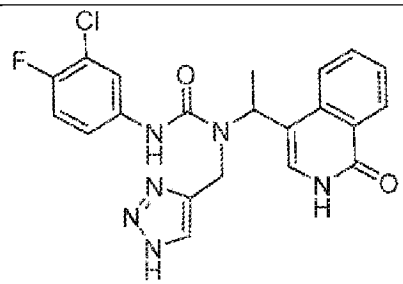
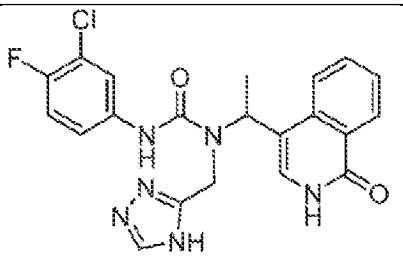
	гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	
244	 1-(1-(1-((2-аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина	2,7
245	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	13
246	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,14
247	 1-(1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-	0,39

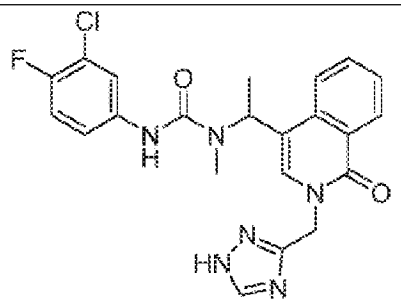
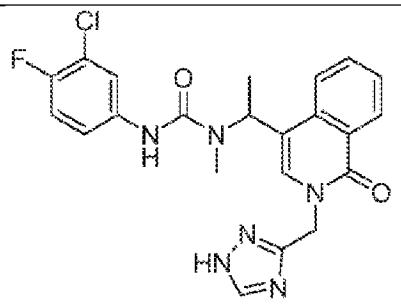
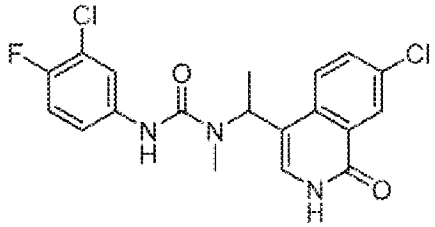
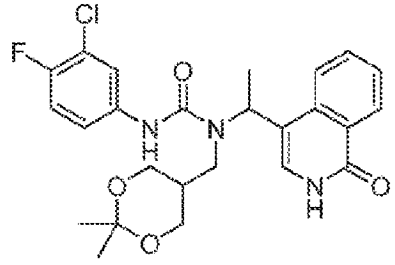
	ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	
248	 1-(1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	9,1
249	 1-(1-(1-((2-аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	14
250	 1-(1-(1-((2-аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	1,5
251	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-	15

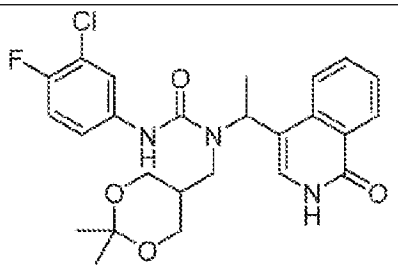
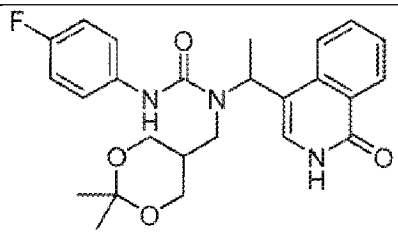
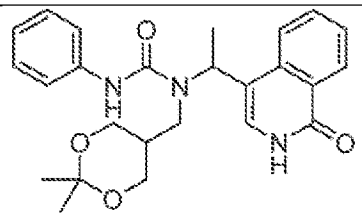
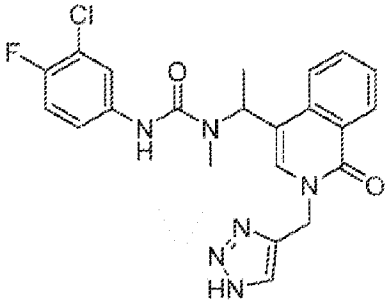
	дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	
252	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,052
253	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	1,4
254	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,016
255	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	5,1
256	 **энантиомер II**	0,013

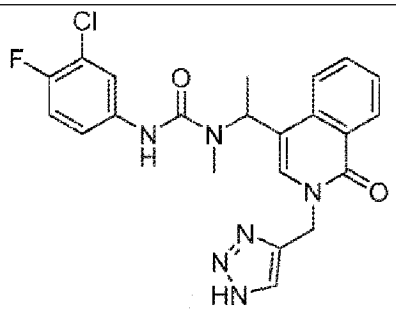
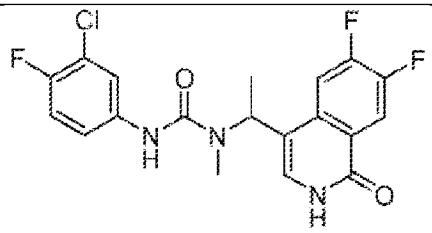
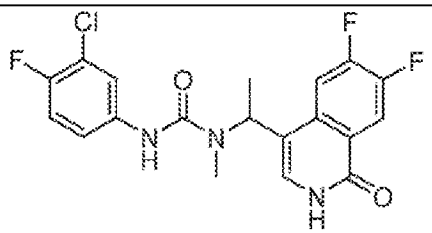
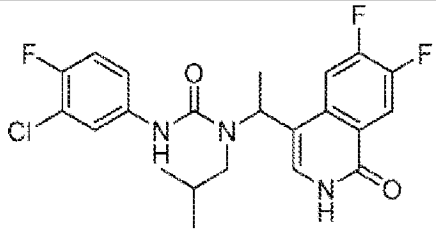
	3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	
257	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина	0,033
258	 1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина	0,15
259	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер I**	2,1
260	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер II**	0,019

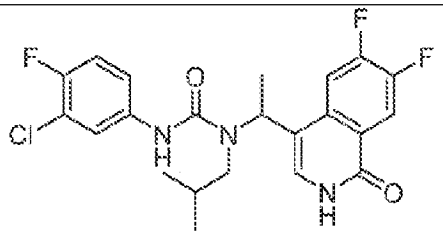
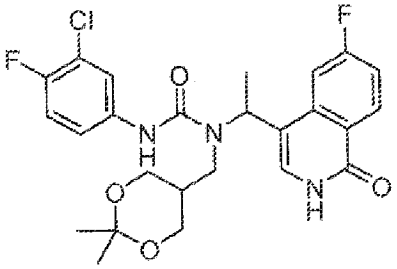
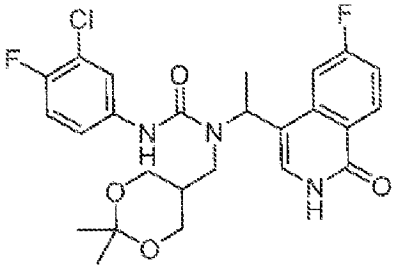
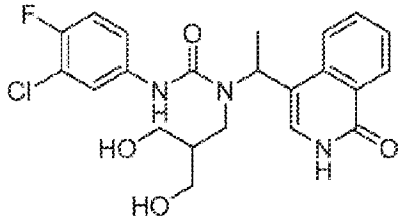
261	 1-(1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	6,1
262	 1-(1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,15
263	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,78
264	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,019

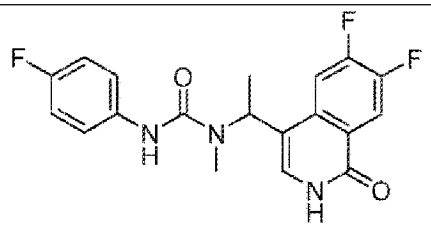
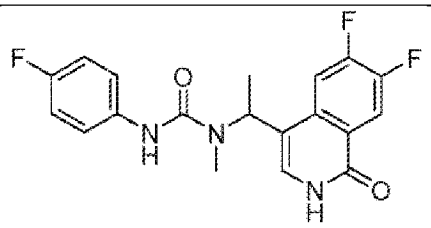
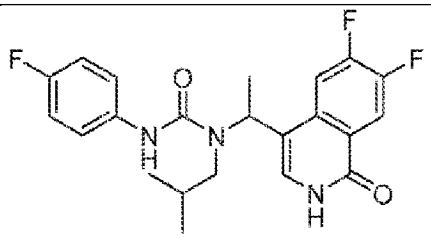
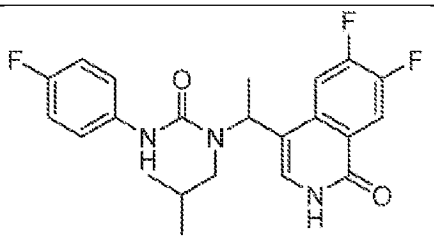
265	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	1,5
266	 1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	12
267	 1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,35
268	 1-((4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	2,6

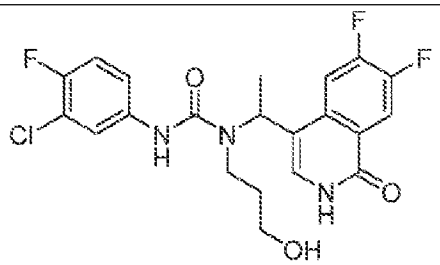
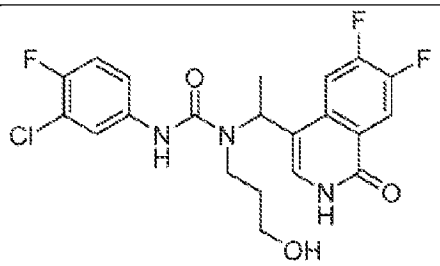
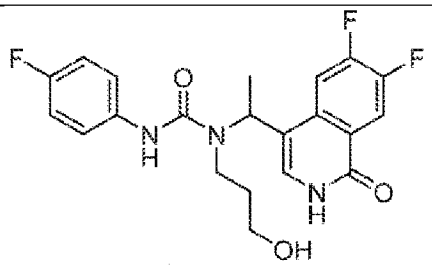
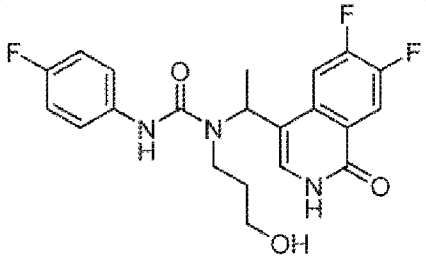
269	 1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,56
270	 1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	22
271	 1-(1-(7-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина	0,20
272	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	1,8

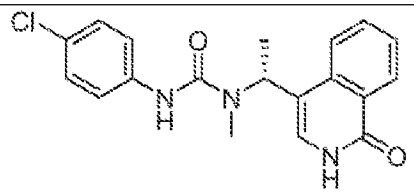
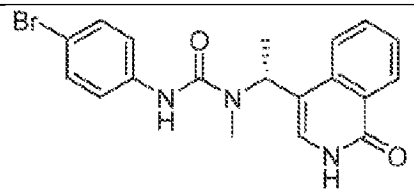
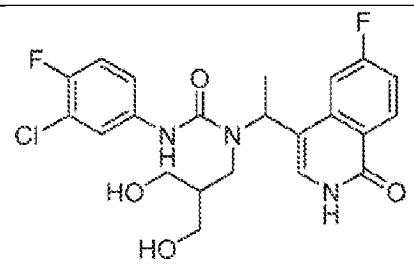
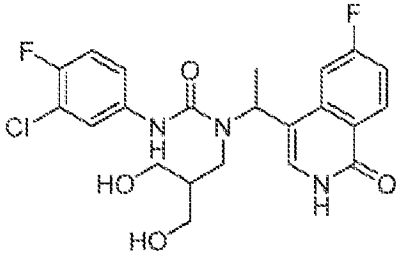
273	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,17
274	 1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	1,8
275	 1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенилмочевина **энантиомер II**	0,83
276	 1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	2,7

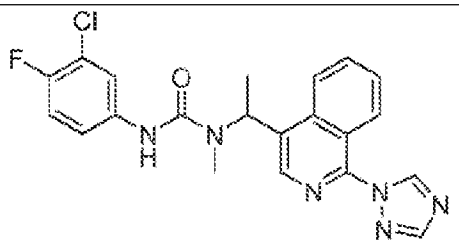
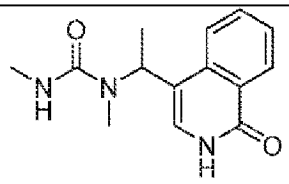
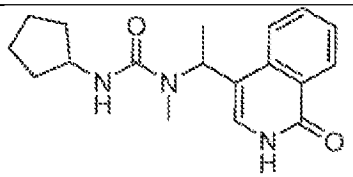
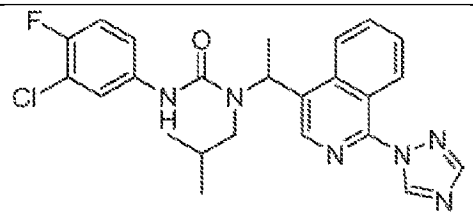
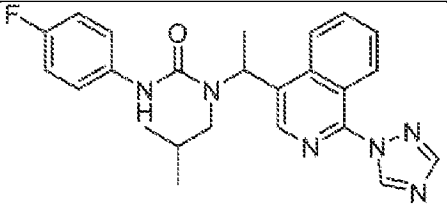
277	 1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,79
278	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	1,0
279	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,007
280	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина **энантиомер I**	0,21

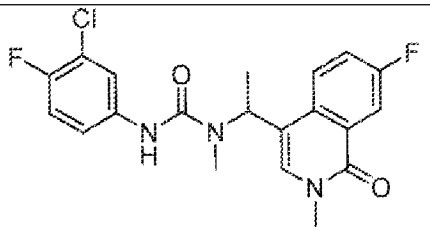
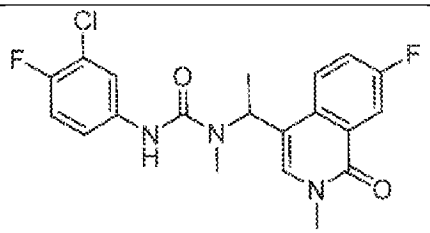
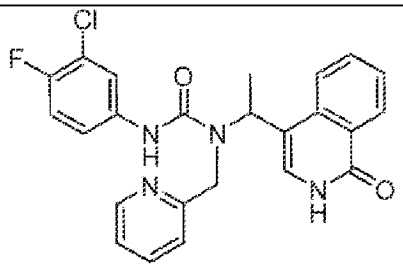
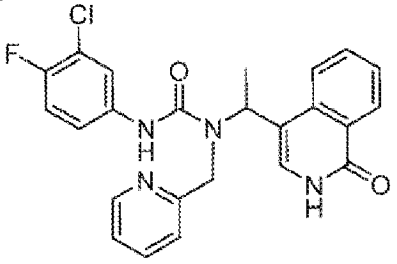
281	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина **энантиомер II**	0,002
282	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	4,0
283	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,043
284	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,092

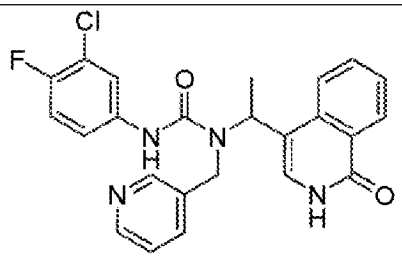
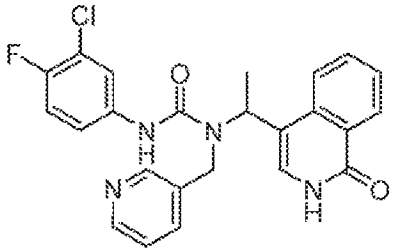
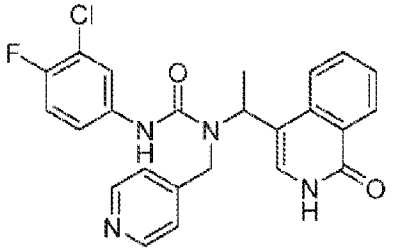
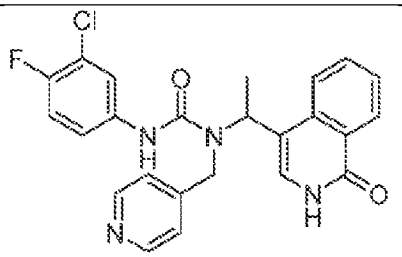
285	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	4,3
286	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,020
287	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина **энантиомер I**	1,5
288	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина **энантиомер II**	0,004

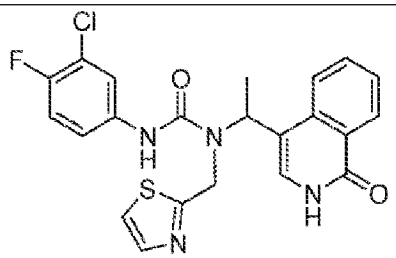
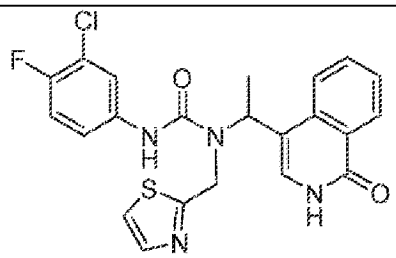
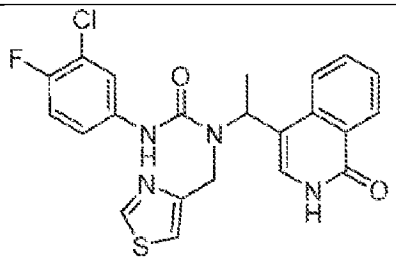
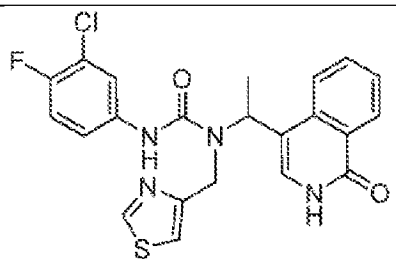
289	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер I**	0,37
290	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер II**	0,002
291	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер I**	4,6
292	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер II**	0,010

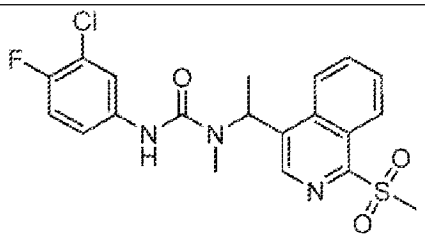
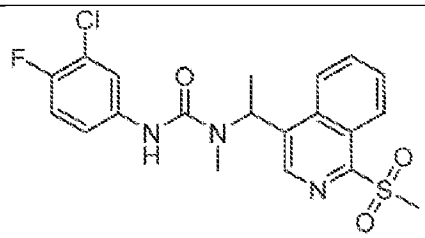
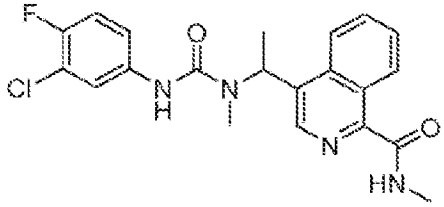
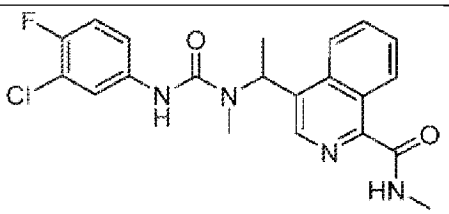
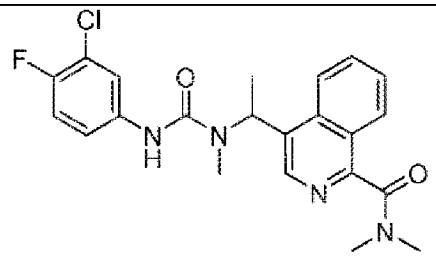
293	 (R)-3-(4-хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,34
294	 (R)-3-(4-бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,87
295	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевина **энантиомер I**	1,9
296	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевина **энантиомер II**	0,040

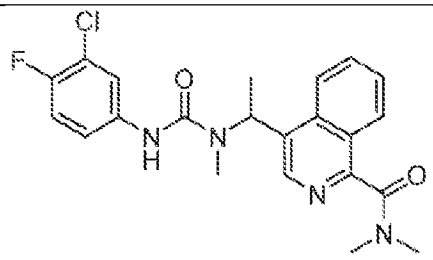
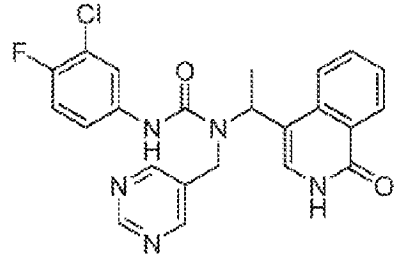
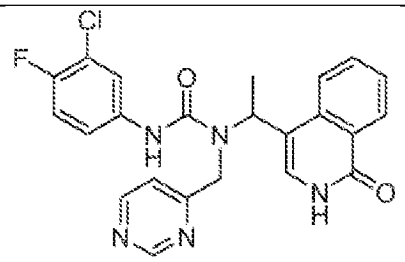
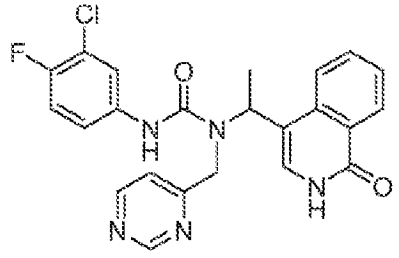
297	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина	0,18
298	 1,3-диметил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	24
299	 3-циклопентил-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	8,6
300	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевина	0,02
301	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина	0,051

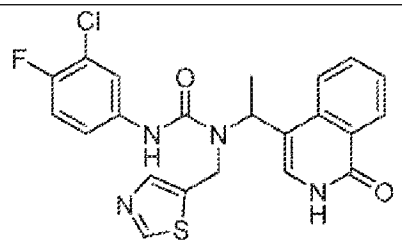
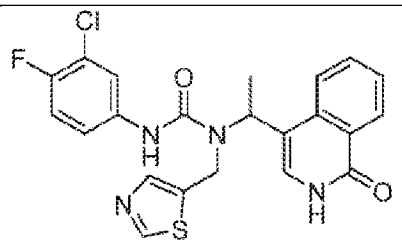
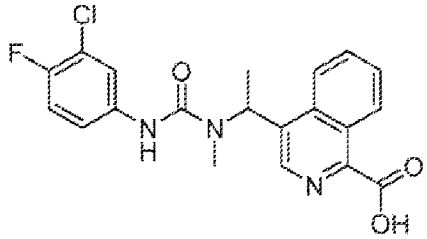
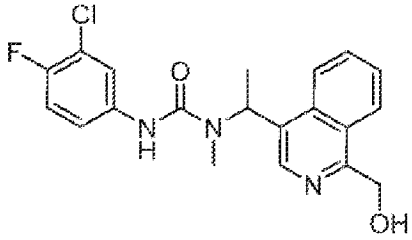
302	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	3,3
303	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,020
304	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил)мочевина **энантиомер I**	9,6
305	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил)мочевина **энантиомер II**	0,59

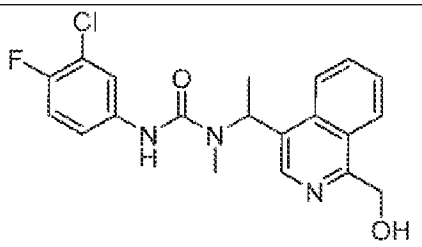
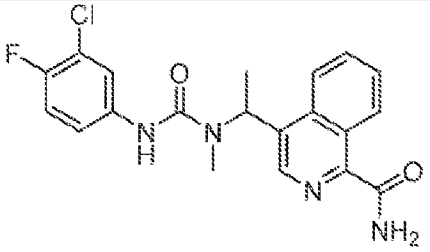
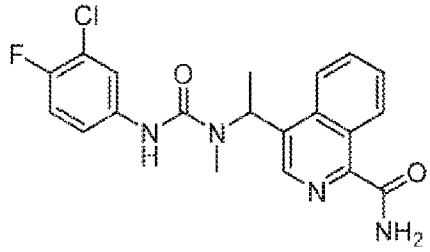
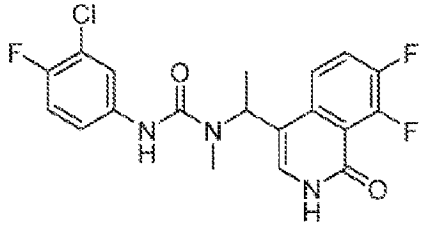
306	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил)мочевина **энантиомер I**	1,0
307	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил)мочевина **энантиомер II**	20
308	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил)мочевина **энантиомер I**	0,13
309	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил)мочевина **энантиомер II**	11

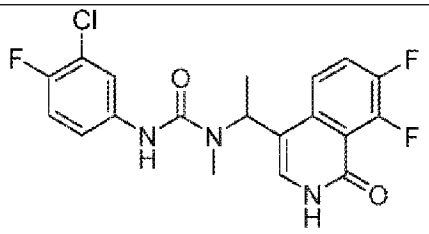
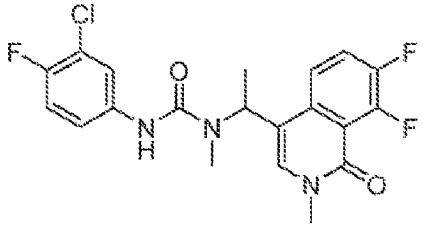
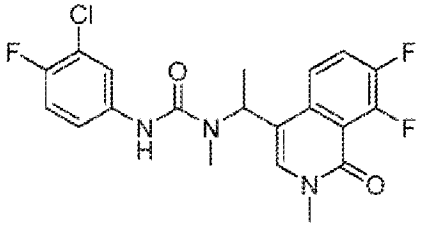
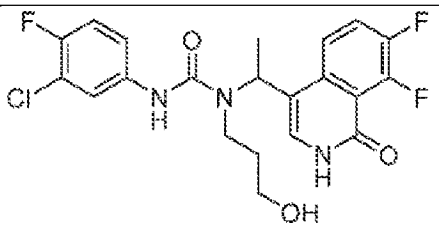
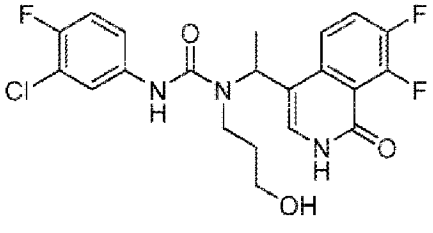
310	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевина **энантиомер I**	5,5
311	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевина **энантиомер II**	0,066
312	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевина **энантиомер I**	4,6
313	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевина **энантиомер II**	0,40

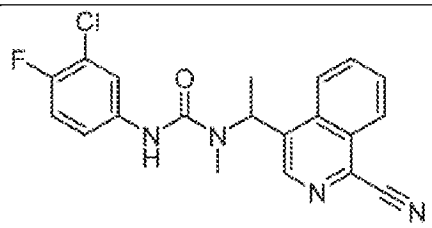
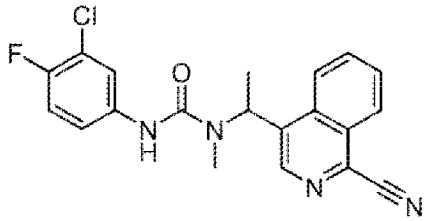
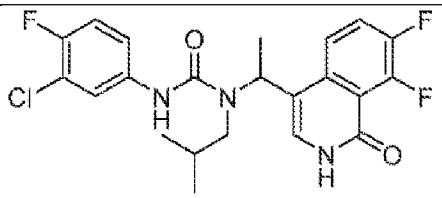
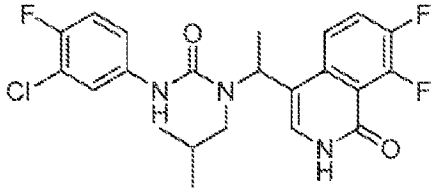
314	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	8,3
315	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,80
316	 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамид **энантиомер I**	7,5
317	 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамид **энантиомер II**	0,077
318		24

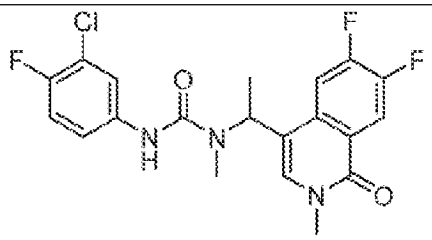
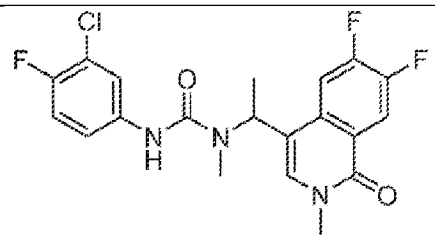
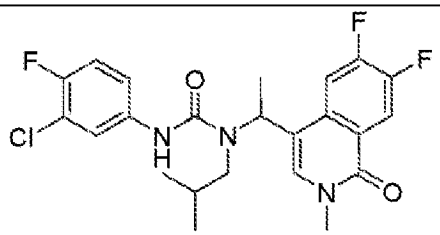
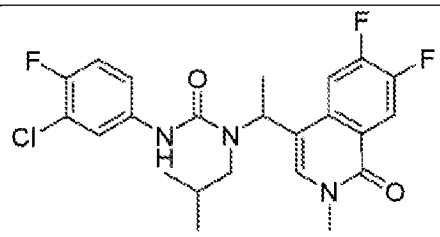
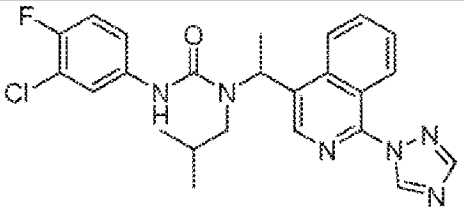
	4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамид **энантиомер I**	
319	 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамид **энантиомер II**	0,38
320	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-5-илметил)мочевина **энантиомер I**	13
321	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевина **энантиомер I**	19
322	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевина **энантиомер II**	0,35

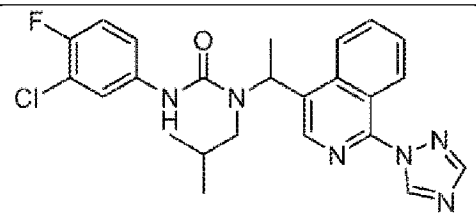
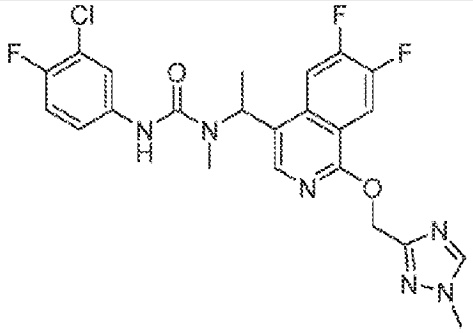
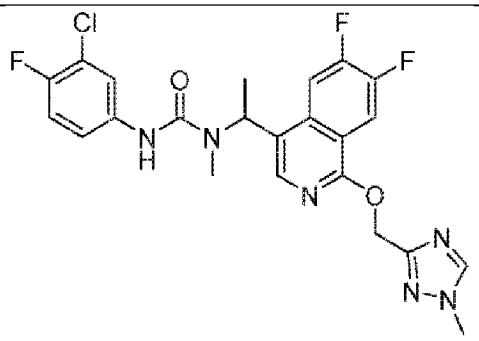
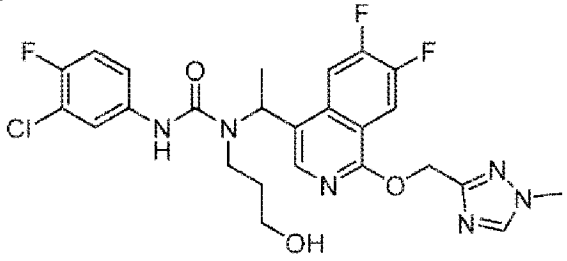
323	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевина **энантиомер I**	0,085
324	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевина **энантиомер II**	4,5
325	 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоновой кислоты **энантиомер I**	4,2
326	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	16

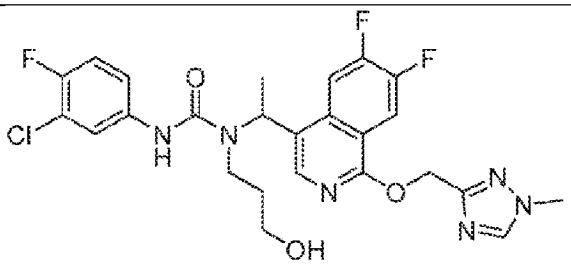
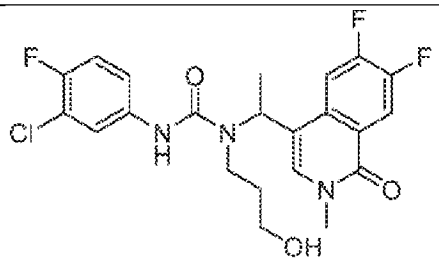
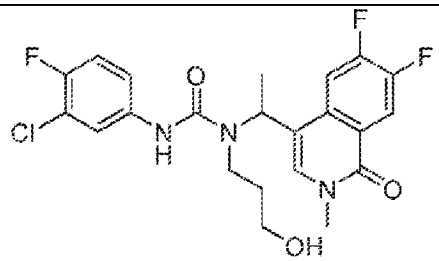
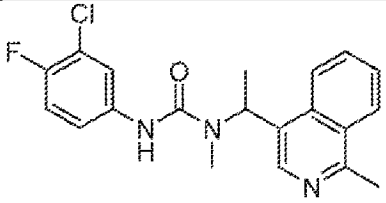
327	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,71
328	 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамид **энантиомер I**	4,1
329	 4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамид **энантиомер II**	0,12
330	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,99

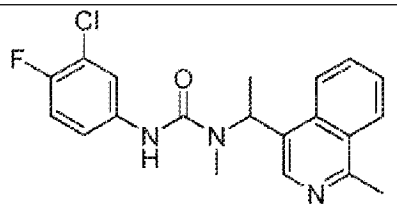
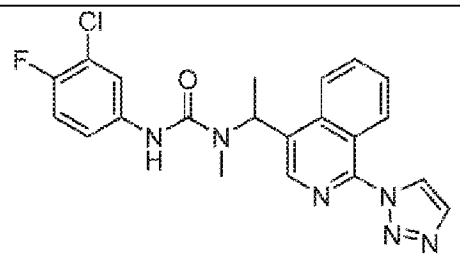
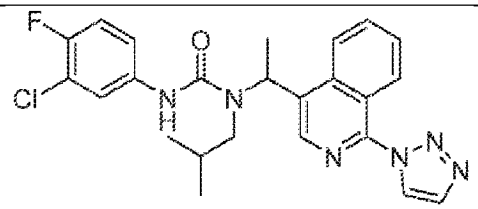
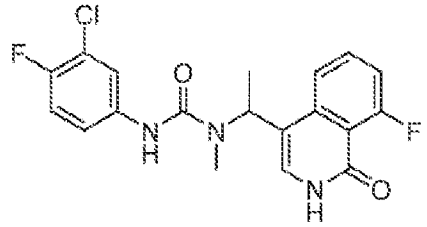
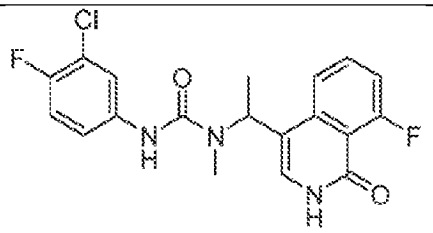
331	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,015
332	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	3,7
333	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,013
334	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер I**	2
335		0,006

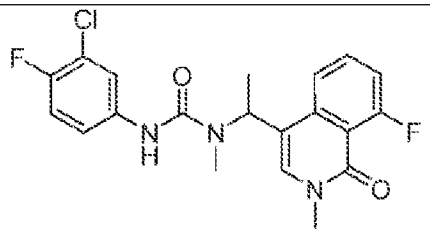
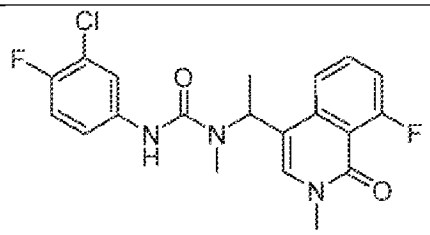
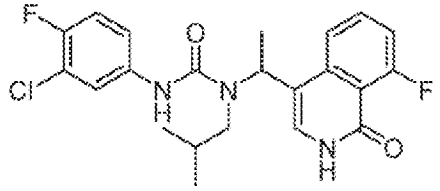
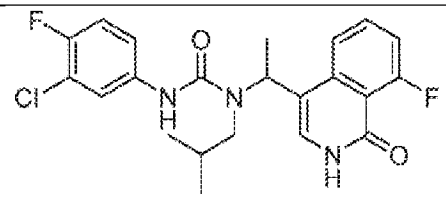
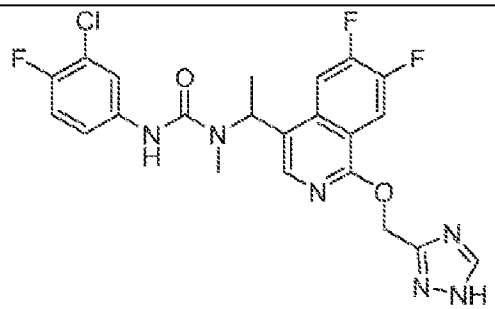
	3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер II**	
336	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	19
337	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,25
338	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина **энантиомер I**	0,80
339	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина **энантиомер II**	0,005

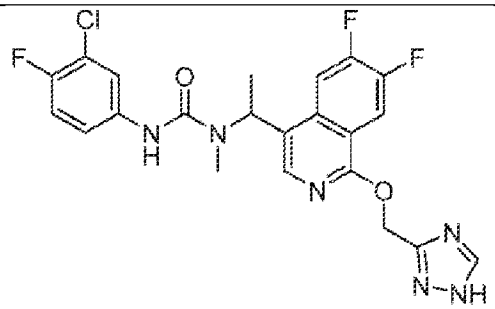
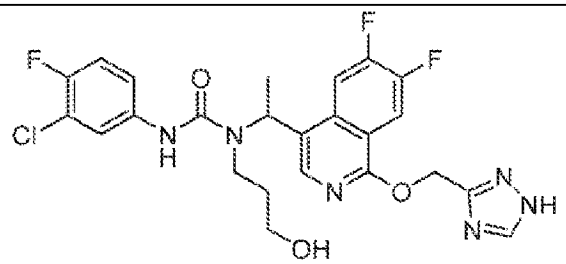
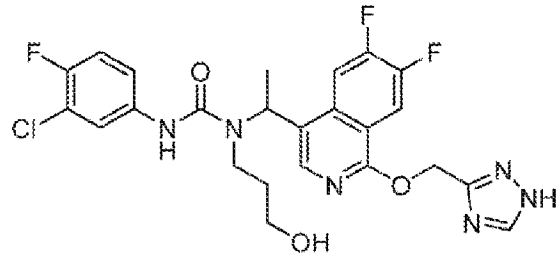
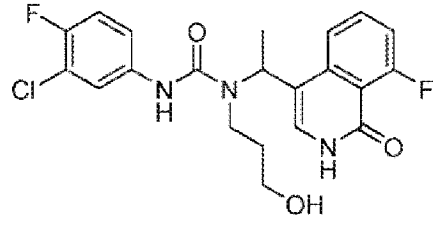
340	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	4,6
341	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,011
342	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина **энантиомер I**	0,62
343	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина **энантиомер II**	0,006
344		2,3

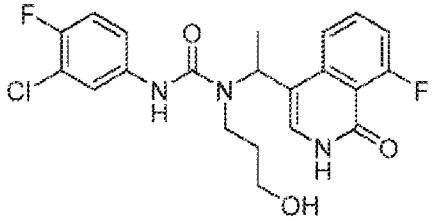
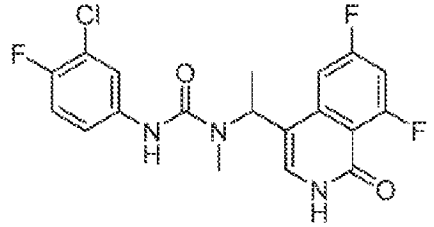
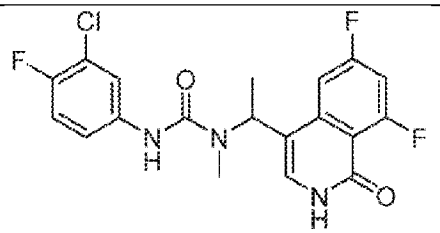
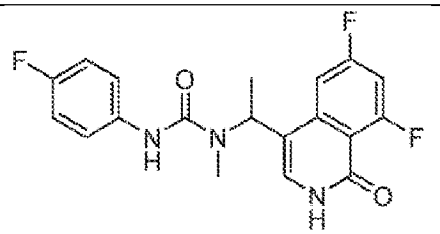
	1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевина **энантиомер I**	
345	 1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевина **энантиомер II**	0,0095
346	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,67
347	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,007
348	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-	1,1

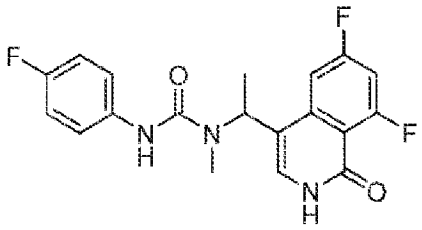
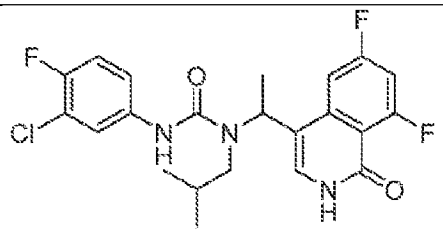
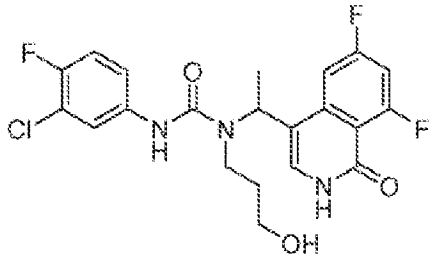
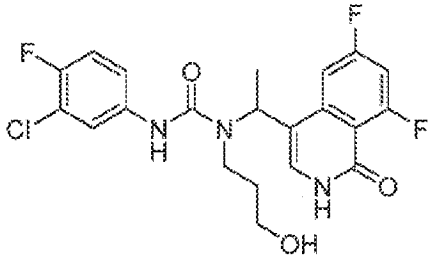
	триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер I**	
349	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер II**	0,005
350	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер I**	3,6
351	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер II**	0,007
352	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер I**	9,9

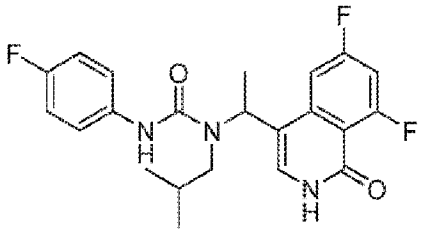
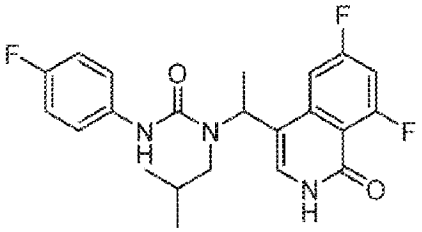
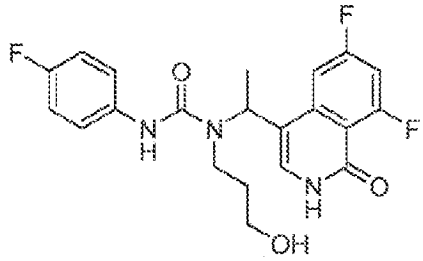
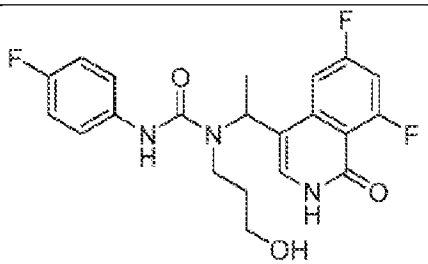
353	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевина **энантиомер II**	0,19
354	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина	0,13
355	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевина	0,018
356	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	1,9
357	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,04

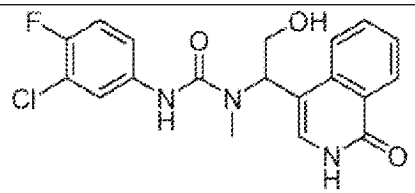
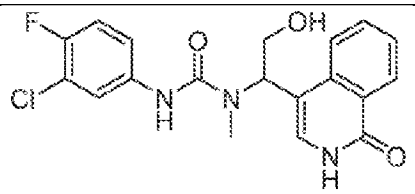
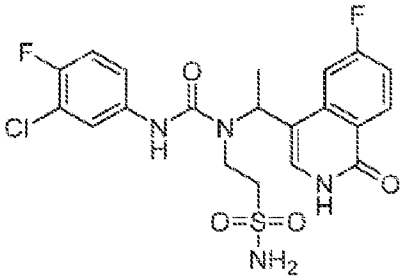
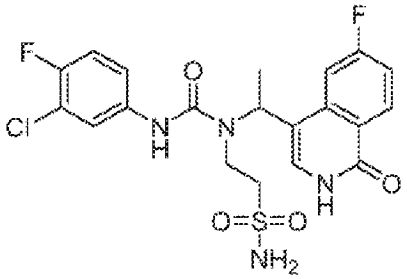
358	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	5,9
359	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,023
360	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина **энантиомер I**	0,18
361	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина **энантиомер II**	0,012
362		0,89

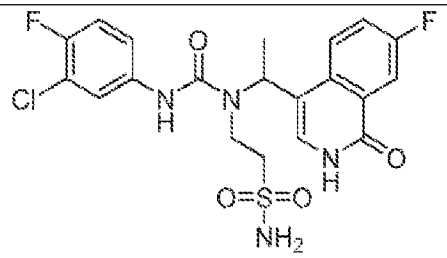
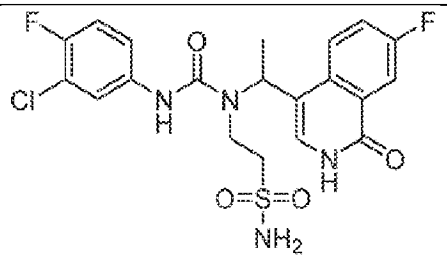
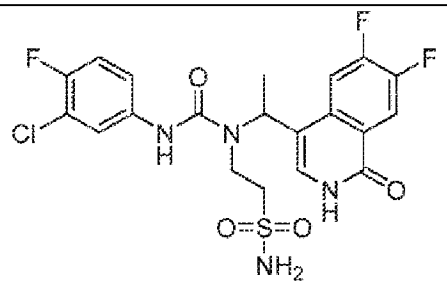
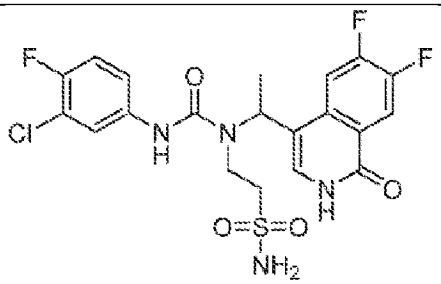
	1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	
363	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,014
364	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер I**	2,0
365	 1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер II**	0,009
366	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина	11

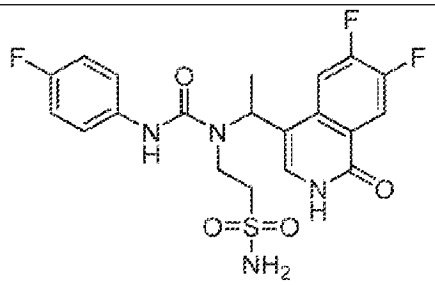
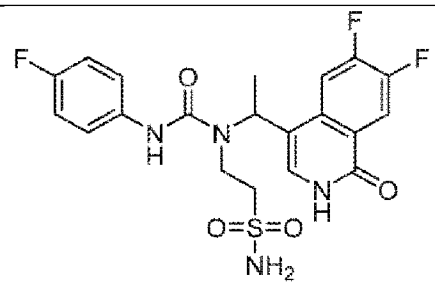
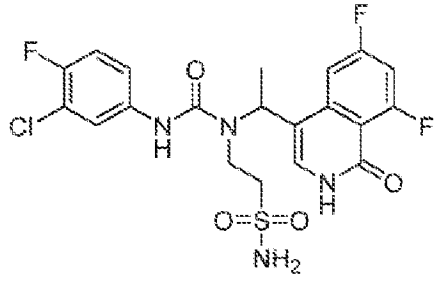
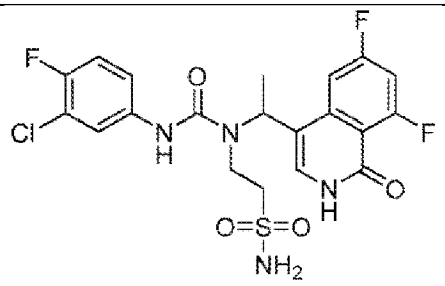
	энантиомер I	
367	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер II**	0,008
368	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	2,5
369	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,019
370	 1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	5,6

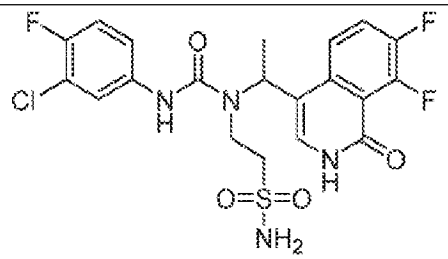
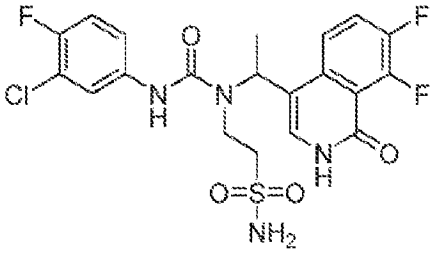
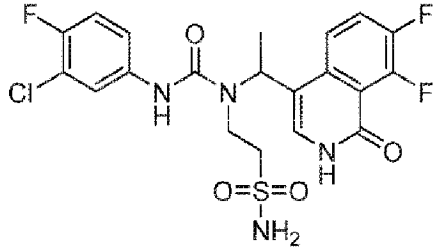
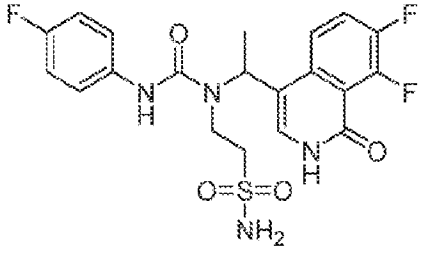
371	 1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,053
372	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина **энантиомер II**	0,005
373	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер I**	2,6
374	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер II**	0,006

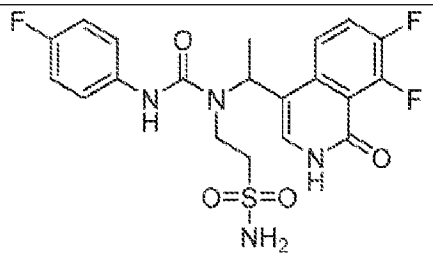
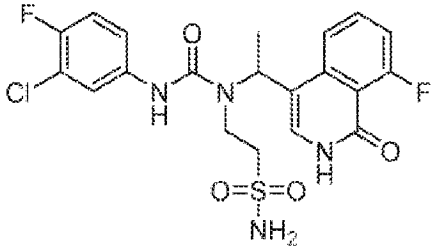
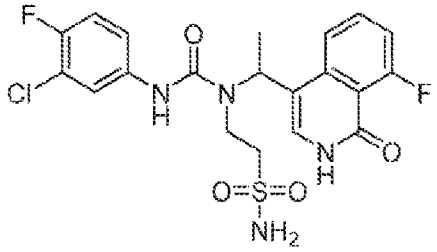
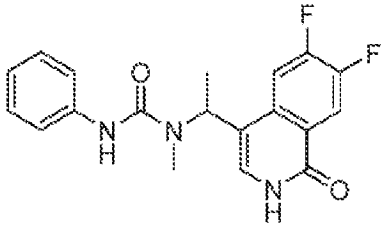
375	 1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина **энантиомер I**	1,7
376	 1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевина **энантиомер II**	0,007
377	 1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер I**	11
378	 1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевина **энантиомер II**	0,024

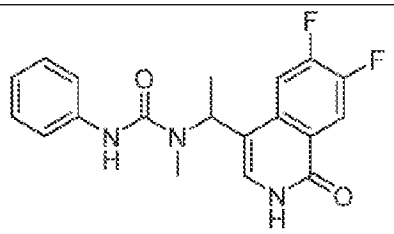
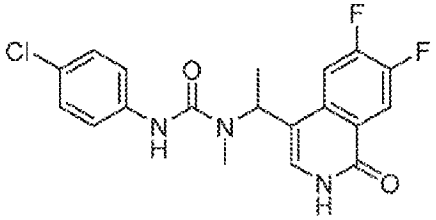
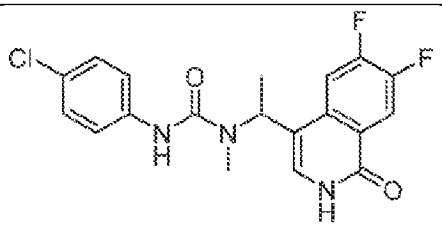
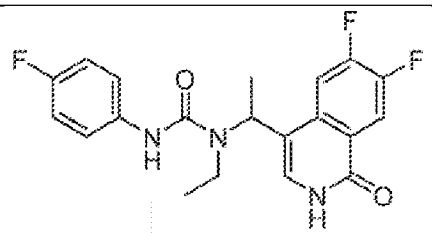
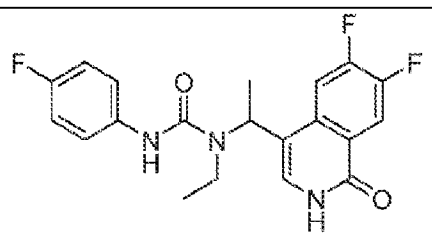
379	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,14
380	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	17
381	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер I**	1,4
382	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер II**	0,016

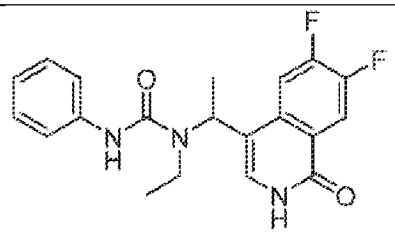
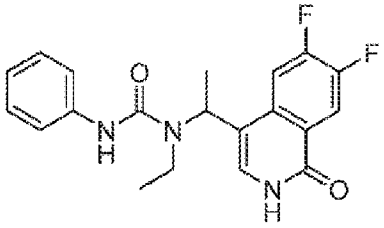
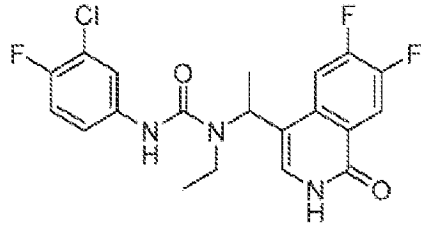
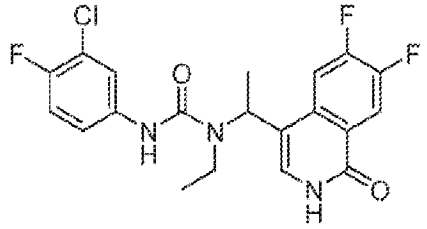
383	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер I**	7,0
384	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер II**	0,01
385	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер I**	2,6
386	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер II**	0,011

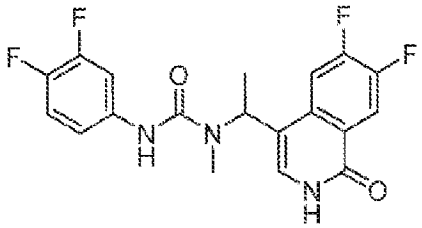
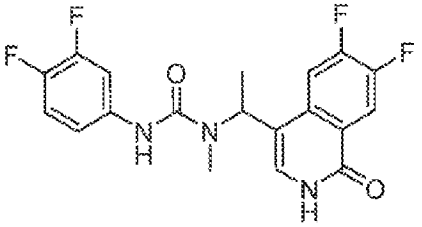
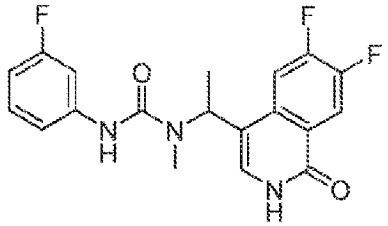
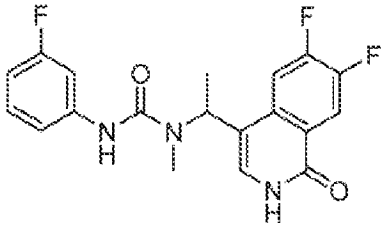
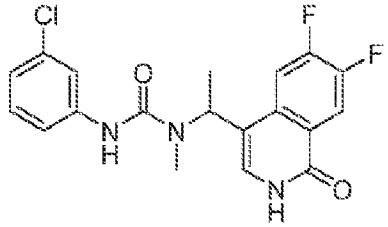
387	 2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер I**	0,04
388	 2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер II**	25
389	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер I**	3,3
390	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер II**	0,017

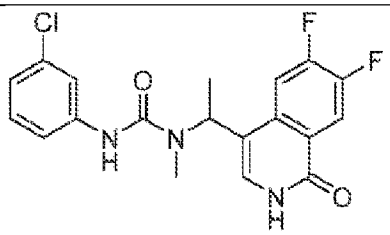
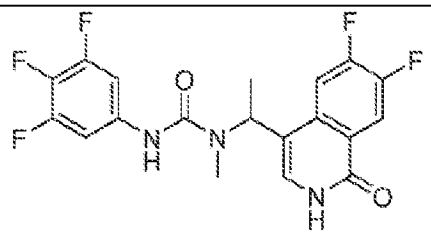
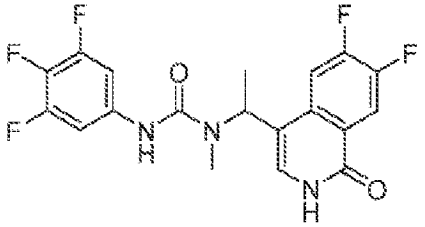
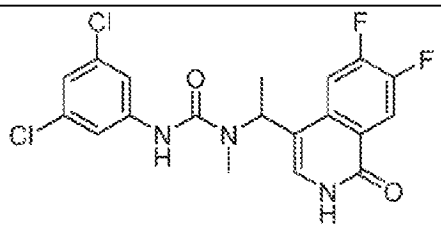
391	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер I**	2,9
392	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер II**	0,026
393	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид	0,037
394	 2-(3-(4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер I**	10

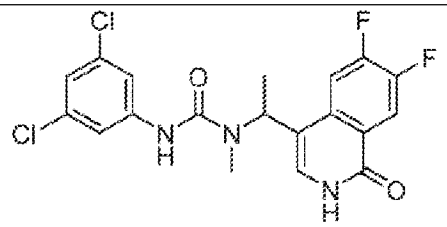
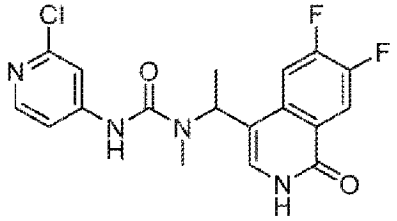
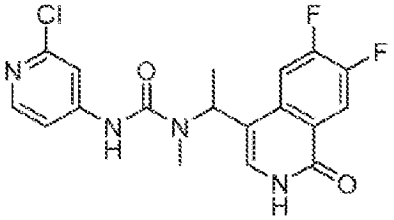
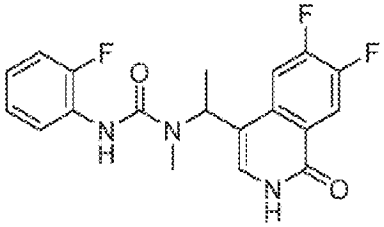
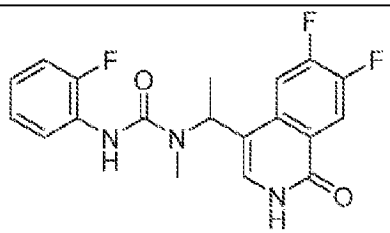
395	 2-(3-(4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер II**	0,30
396	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер I**	25
397	 2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамид **энантиомер II**	0,10
398	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевина **энантиомер I**	16

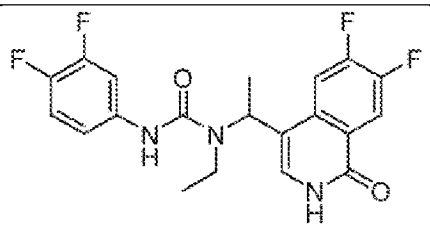
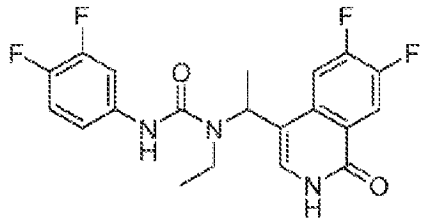
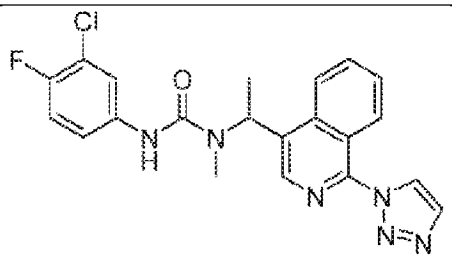
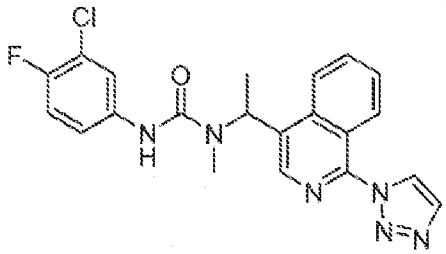
399	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевина **энантиомер II**	0,11
400	 3-(4-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	7,2
401	 3-(4-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,09
402	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевина **энантиомер I**	10
403		0,028

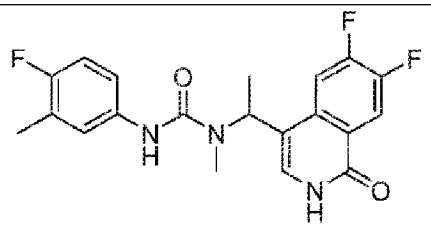
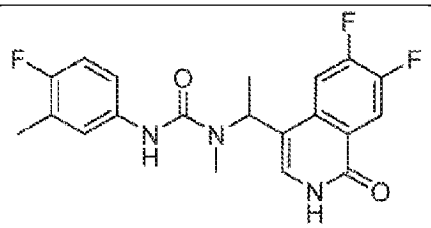
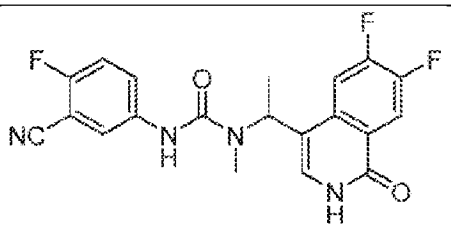
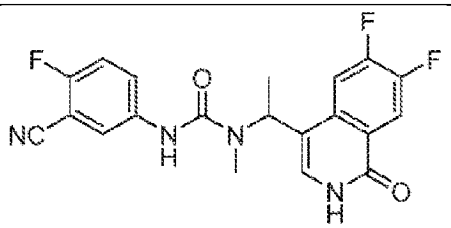
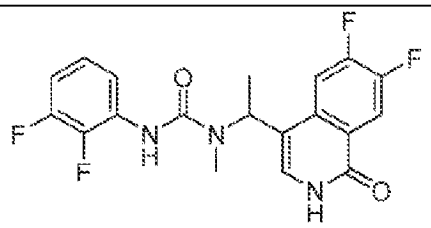
	1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевина **энантиомер II**	
404	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевина **энантиомер I**	18
405	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевина **энантиомер II**	0,058
406	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевина **энантиомер I**	2,1
407	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевина **энантиомер II**	0,006

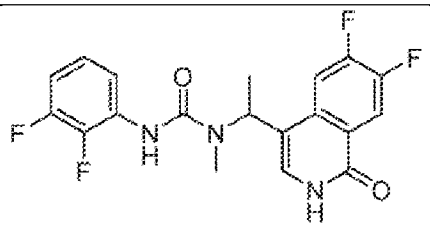
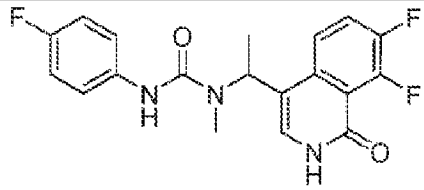
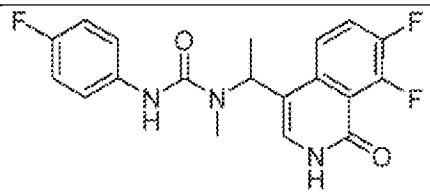
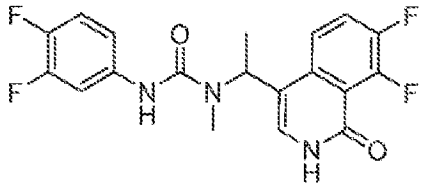
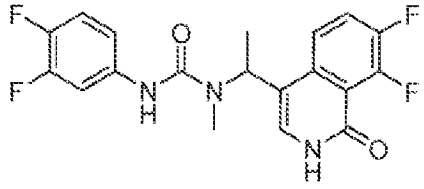
408	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	3,4
409	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,013
410	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	2,8
411	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,037
412		1,9

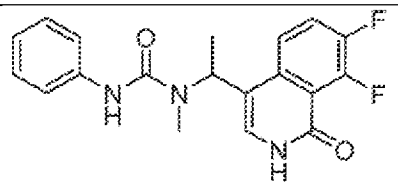
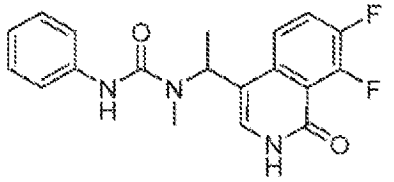
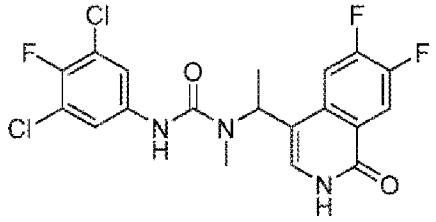
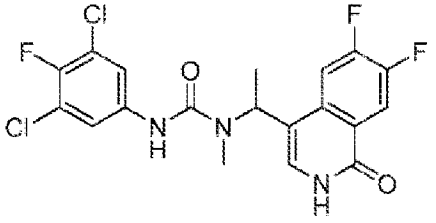
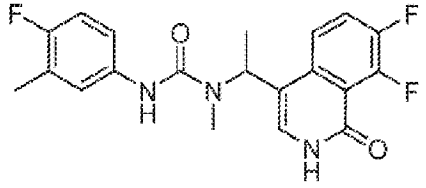
	3-(3-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	
413	 3-(3-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,018
414	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевина **энантиомер I**	4,8
415	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевина **энантиомер II**	0,021
416	 3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	10

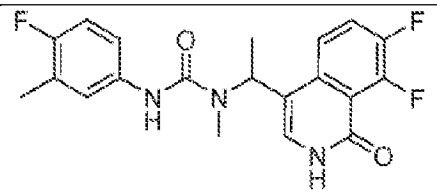
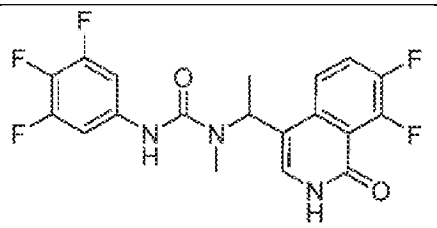
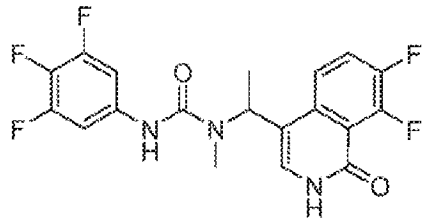
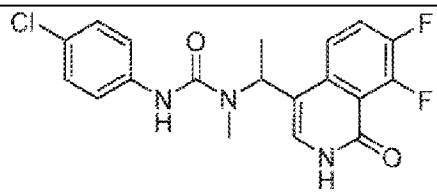
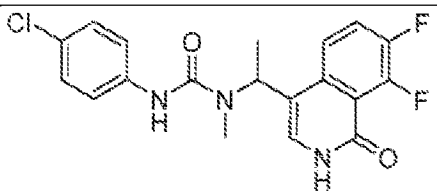
417	 3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,14
418	 3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	10
419	 3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,048
420	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,74
421		17

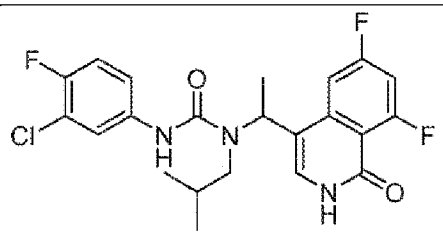
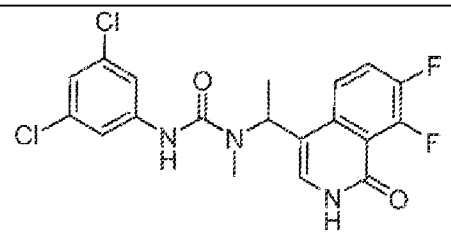
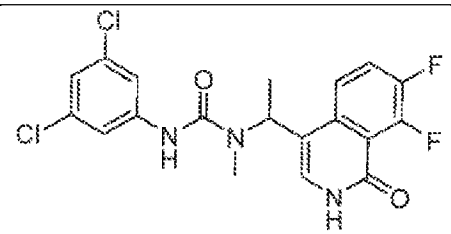
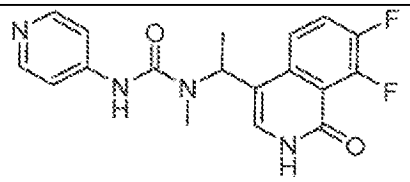
	1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	
422	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевина **энантиомер I**	2,8
423	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевина **энантиомер II**	0,021
424	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	6,4
425	 1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,09

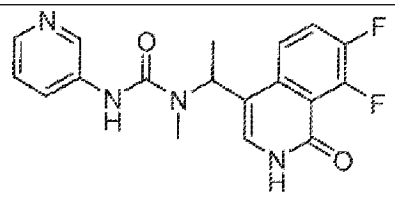
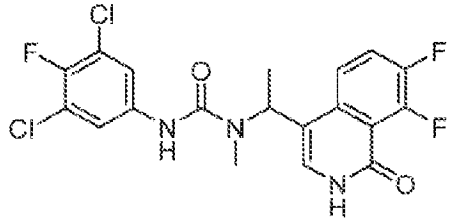
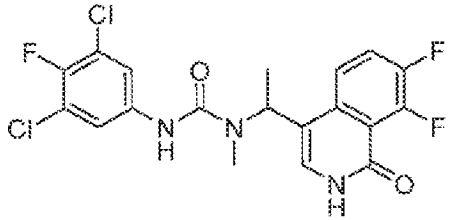
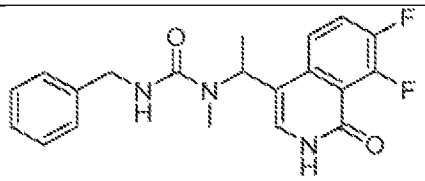
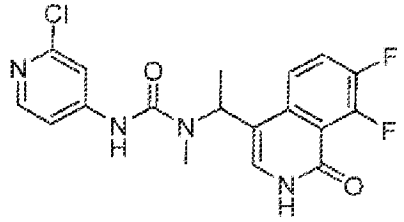
426	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,11
427	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,007
428	 3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	1,6
429	 3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,01
430	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-	12

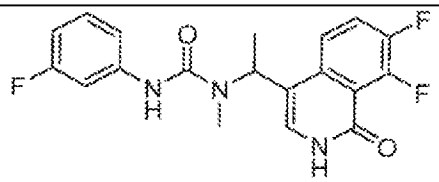
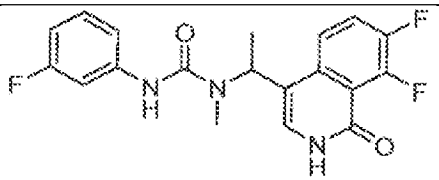
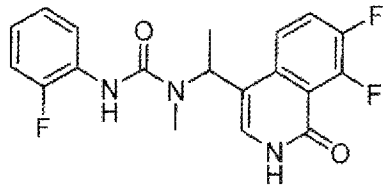
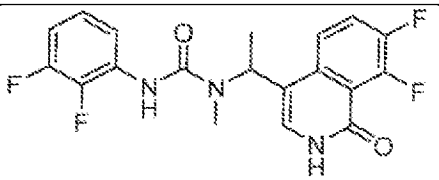
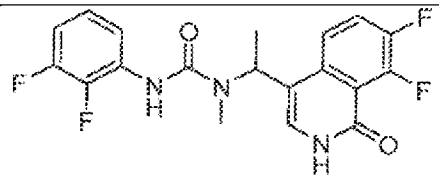
	дифторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	
431	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,29
432	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	11,2
433	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,07
434	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	3,2
435	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-	0,24

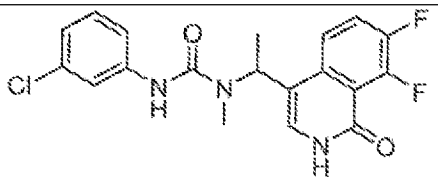
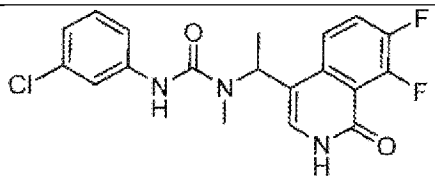
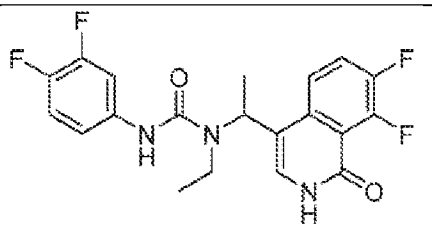
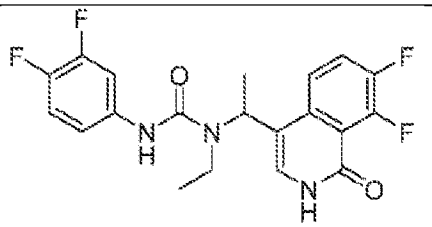
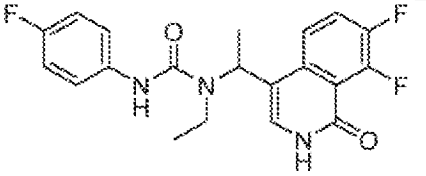
	дифторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	
436	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевина **энантиомер I**	19,2
437	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевина **энантиомер II**	0,14
438	 3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	6,5
439	 3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,12
440	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-	0,54

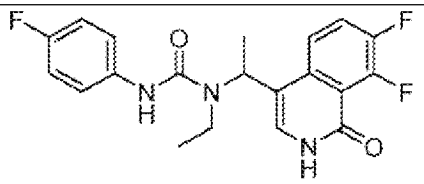
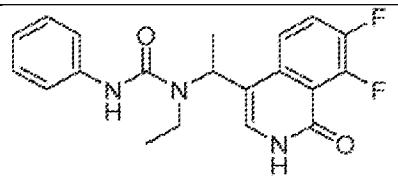
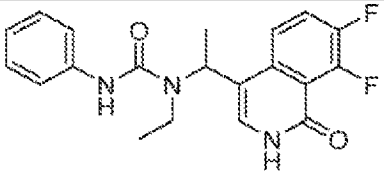
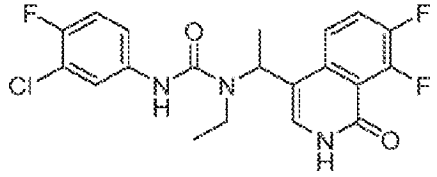
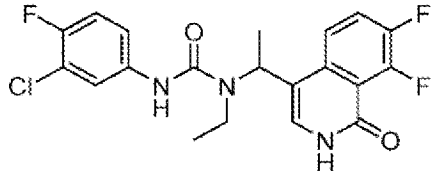
	фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	
441	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,008
442	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевина **энантиомер I**	4,7
443	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевина **энантиомер II**	0,04
444	 3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	17
445		0,22

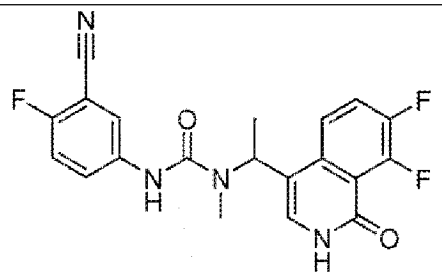
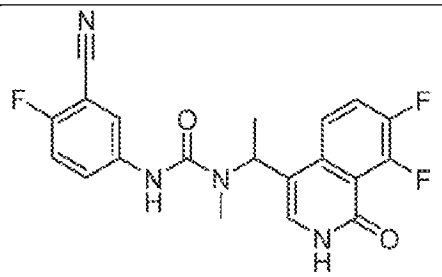
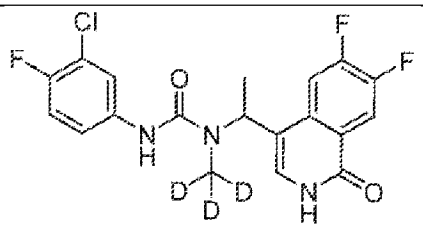
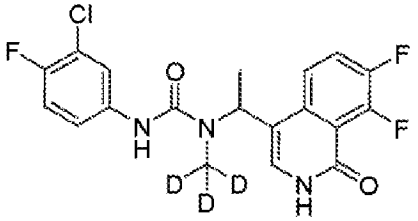
	3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	
446	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевина **энантиомер I**	0,59
447	 3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	6,5
448	 3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,07
449	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-4-ил)мочевина **энантиомер II**	15

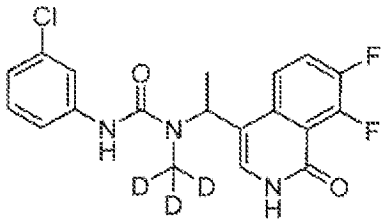
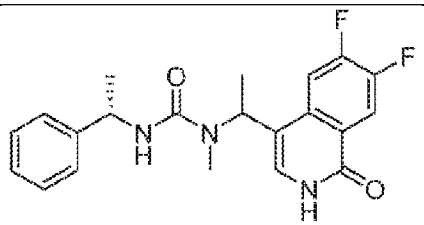
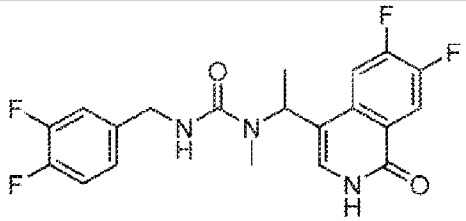
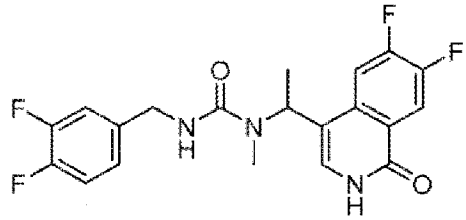
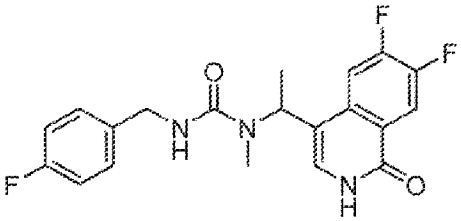
450	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-3-ил)мочевина **энантиомер II**	5,4
451	 3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	3,2
452	 3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,047
453	 3-бензил-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,29
454	 3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина	0,17

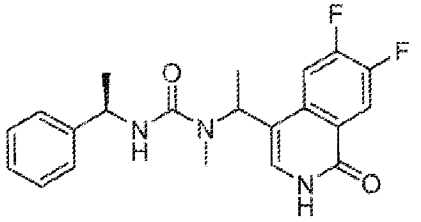
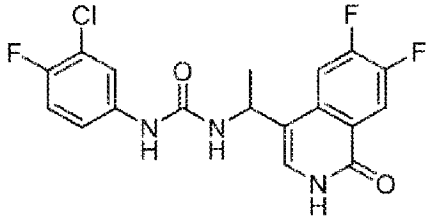
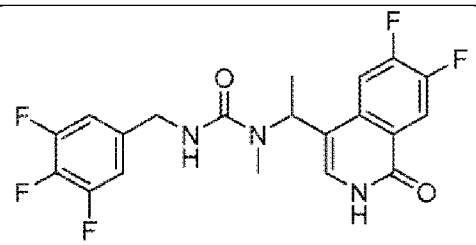
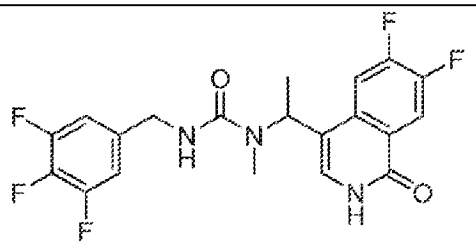
	энантиомер II	
455	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	6,3
456	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,051
457	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,74
458	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	14
459	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,20

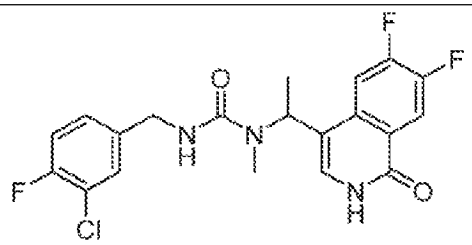
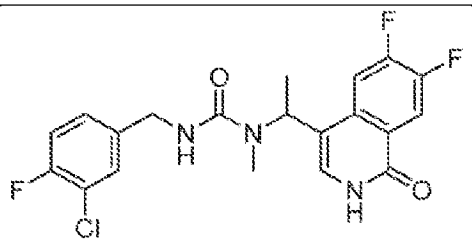
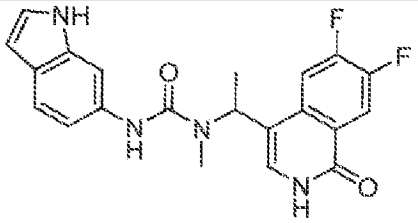
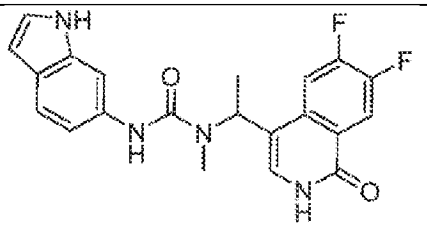
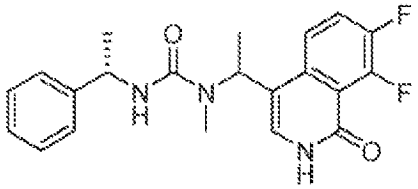
460	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,61
461	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,011
462	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевина **энантиомер I**	0,92
463	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевина **энантиомер II**	0,008
464	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-этилмочевина **энантиомер I**	2,9

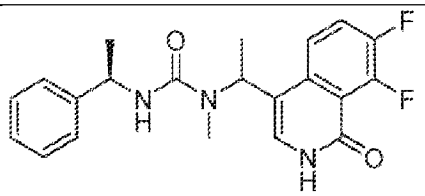
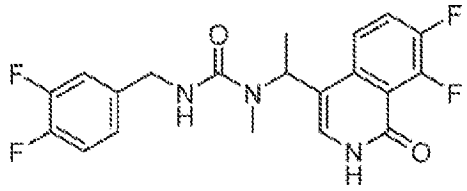
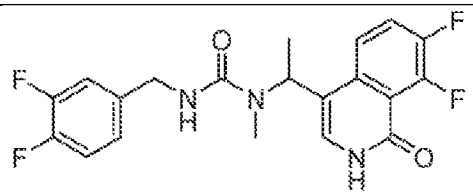
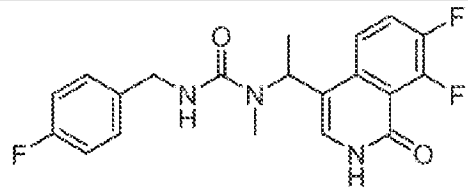
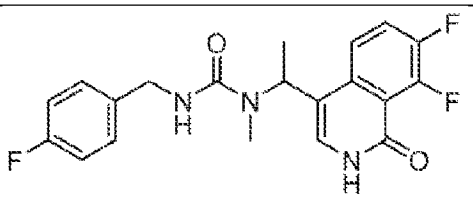
465	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-этилмочевина **энантиомер II**	0,019
466	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенил-1-этилмочевина **энантиомер I**	8,5
467	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенил-1-этилмочевина **энантиомер II**	0,066
468	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилмочевина **энантиомер I**	1,1
469	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилмочевина **энантиомер II**	0,005

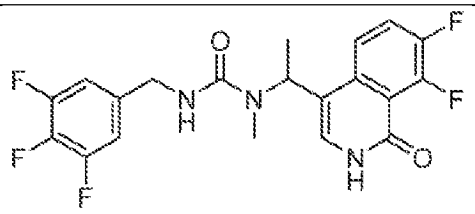
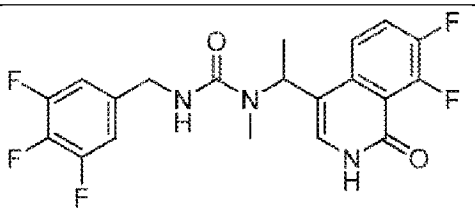
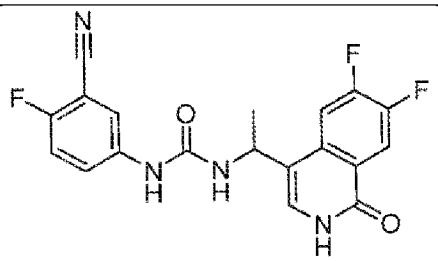
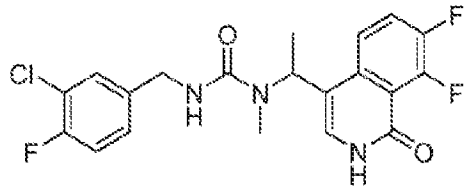
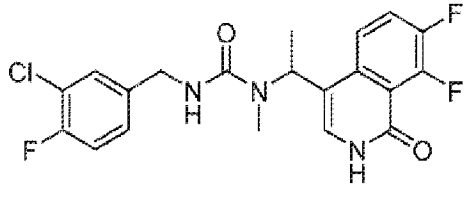
470	 3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	2,0
471	 3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,020
472	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевина **единственный энантиомер**	0,007
473	 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевина **единственный энантиомер**	0,010

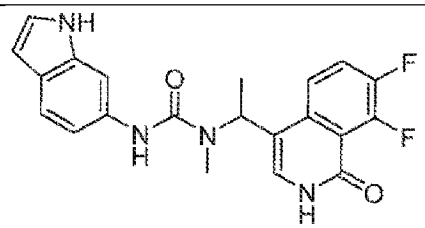
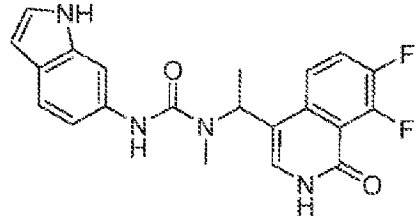
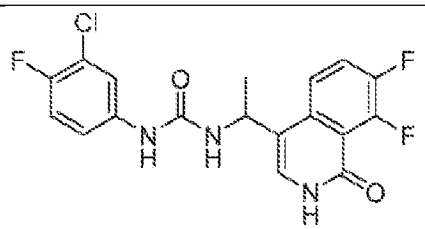
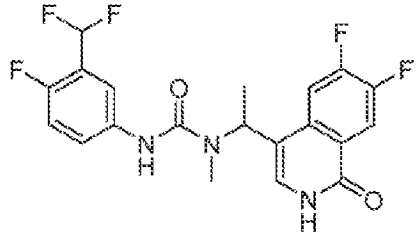
474	 3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевина **единственный энантиомер**	0,015
475	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевина **диастереомер I**	6,1
476	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,43
477	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	10
478	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-	1,0

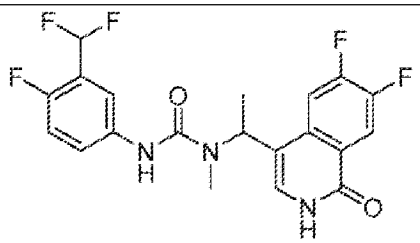
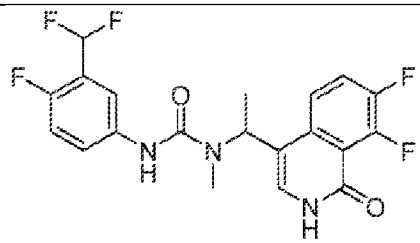
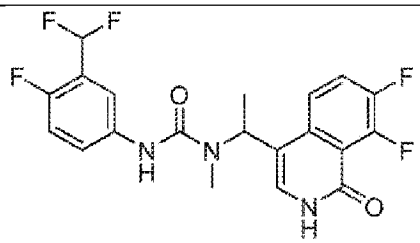
	фторбензил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	
479	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина **диастереомер II**	9,4
480	 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **диастереомер II**	0,85
481	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевина **энантиомер I**	0,53
482	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевина **энантиомер II**	11

483	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3-хлор-4-фторбензил)мочевина **энантиомер I**	0,27
484	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3-хлор-4-фторбензил)мочевина **энантиомер II**	14
485	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	9,9
486	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,20
487	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-	23

	метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевина **диастереомер I**	
488	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина **диастереомер II**	9,0
489	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	19
490	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,78
491	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	21
492	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-	0,84

	фторбензил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	
493	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторбензил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	15
494	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторбензил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,89
495	 1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **единственный энантиомер**	0,33
496	 3-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	7,7
497		0,26

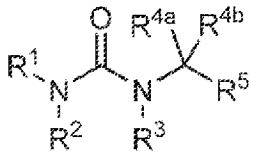
	3-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	
498	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	11
499	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,30
500	 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевина **единственный энантиомер**	3,0
501	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,73

502	 1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,017
503	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер I**	0,86
504	 1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевина **энантиомер II**	0,015

Пронумерованные варианты осуществления

Представлены следующие примерные варианты осуществления, нумерация которых не должна толковаться как обозначающая важность уровней.

Вариант осуществления 1 представляет соединение формулы (I) или их соль, сольват, пролекарство, стереоизомер, таутомер или меченное изотопами производное, или любые их смеси:



(I), где в (I):

R^1 выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3-C_8циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила, необязательно замещенного гетероарила и -(CH_2)(необязательно замещенного

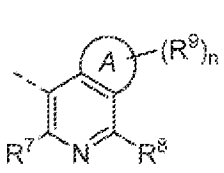
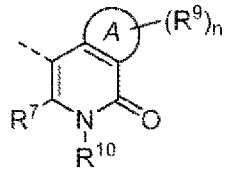
гетероарила);

каждый из R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_1-C_6 алкила;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_3-C_8 циклоалкила, где алкил или циклоалкил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано, -OH, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_3-C_8 галоциклоалкокси, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -C(=O)OR^6, -OC(=O)R^6, -SR^6, -S(=O)R^6, -$S(=O)_2R^6$, -$S(=O)_2NR^6R^6$, -$N(R^6)S(=O)_2R^6$, -$N(R^6)C(=O)R^6$, -C(=O)NR^6R^6 и -NR^6R^6;

R^{4a} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила и фенила, где алкил, циклоалкил или фенил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано, -OH, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_3-C_8 галоциклоалкокси, -NR^6R^6 и необязательно замещенного фенила;

R^{4b} выбирают из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

R^5 выбирают из группы, состоящей из:  и  ,

где каждое кольцо A независимо выбирают из группы, состоящей из бензола, пиридина, пиримидина, пиридазина и пиразина;

каждый из R^6 независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый из R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкокси;

каждый из R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкокси, гетероциклила, гетероарила, -S(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -SO(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -SO_2(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)O(необязательно замещенного C_3-C_8циклоалкила), -O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -O(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -NH_2, -NH(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -NH(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -N(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила)(необязательно

замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)NH(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -C(=O)N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)N(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила) и -C(=O)N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила);

каждый из R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкокси;

каждый из n независимо является 0, 1, 2, 3 или 4; и

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

Вариант осуществления 2 представляет соединение по Варианту осуществления 1, где каждый из R^{4b} независимо выбирают из группы, состоящей из H и CH_3.

Вариант осуществления 3 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-2, где каждый из арила или гетероарила, независимо необязательно замещенного, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, C_1-C_6гидроксиалкила, (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 галоалкокси, галогена, -CN, -OR^b, -$N(R^b)(R^b)$, -NO_2, -$C(=O)N(R^b)(R^b)$, -$C(=O)OR^b$, -$OC(=O)R^b$, -SR^b, -$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$, $N(R^b)S(=O)_2R^b$, -$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$, ацила и C_1-C_6алкоксикарбонила, где каждый из R^b независимо является H, C_1-C_6 алкилом или C_3-C_8 циклоалкилом, где в R^b алкил или циклоалкил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, C_1-C_6 алкокси и гетероарила; или заместители на двух соседних атомах углерода объединены с образованием -$O(CH_2)_{1-3}O$-.

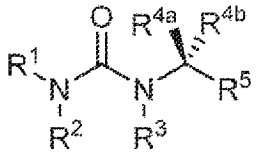
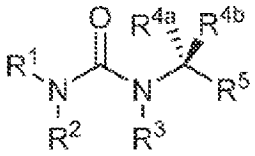
Вариант осуществления 4 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-3, где каждый из алкила, алкенила, алкинила или циклоалкила независимо необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8циклоалкила, галогена, циано (-CN), -OR^a, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -$C(=O)OR^a$, -$OC(=O)R^a$, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^aR^a$, -$N(R^a)S(=O)_2R^a$, -$N(R^a)C(=O)R^a$, -$C(=O)NR^aR^a$ и -$N(R^a)(R^a)$, где каждый из R^a независимо является H, необязательно замещенным C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом, необязательно замещенным арилом или необязательно замещенным гетероарилом или две R^a группы объединены с N, с которым они связаны, с образованием гетероцикла.

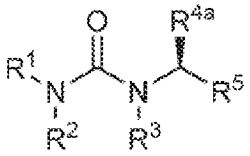
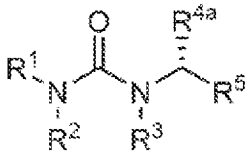
Вариант осуществления 5 представляет соединение по любому из Вариантов

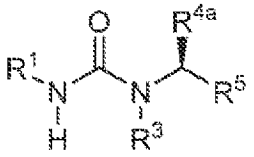
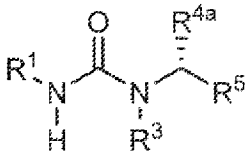
осуществления 1-4, где R^1 является фенилом, необязательно замещенным, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, галогена, C_1-C_3 галоалкила и -CN.

Вариант осуществления 6 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-5, где R^1 выбирают из группы, состоящей из фенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 3-фторфенила, 4-фторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,5-дифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дихлорфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метилфенила, 3-хлор-4-метилфенила, 4-фтор-3-метилфенила, 3-фтор-4-метилфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-трифторметилфенила, 4-трифторметилфенила, 3-трифторметил-4-фторфенила, 4-трифторметил-3-фторфенила, 3-цианофенила, 4-цианофенила, 3-циано-4-фторфенила, 4-циано-3-фторфенила, 3-дифторметил-4-фторфенила и 4-дифторметил-3-фторфенила.

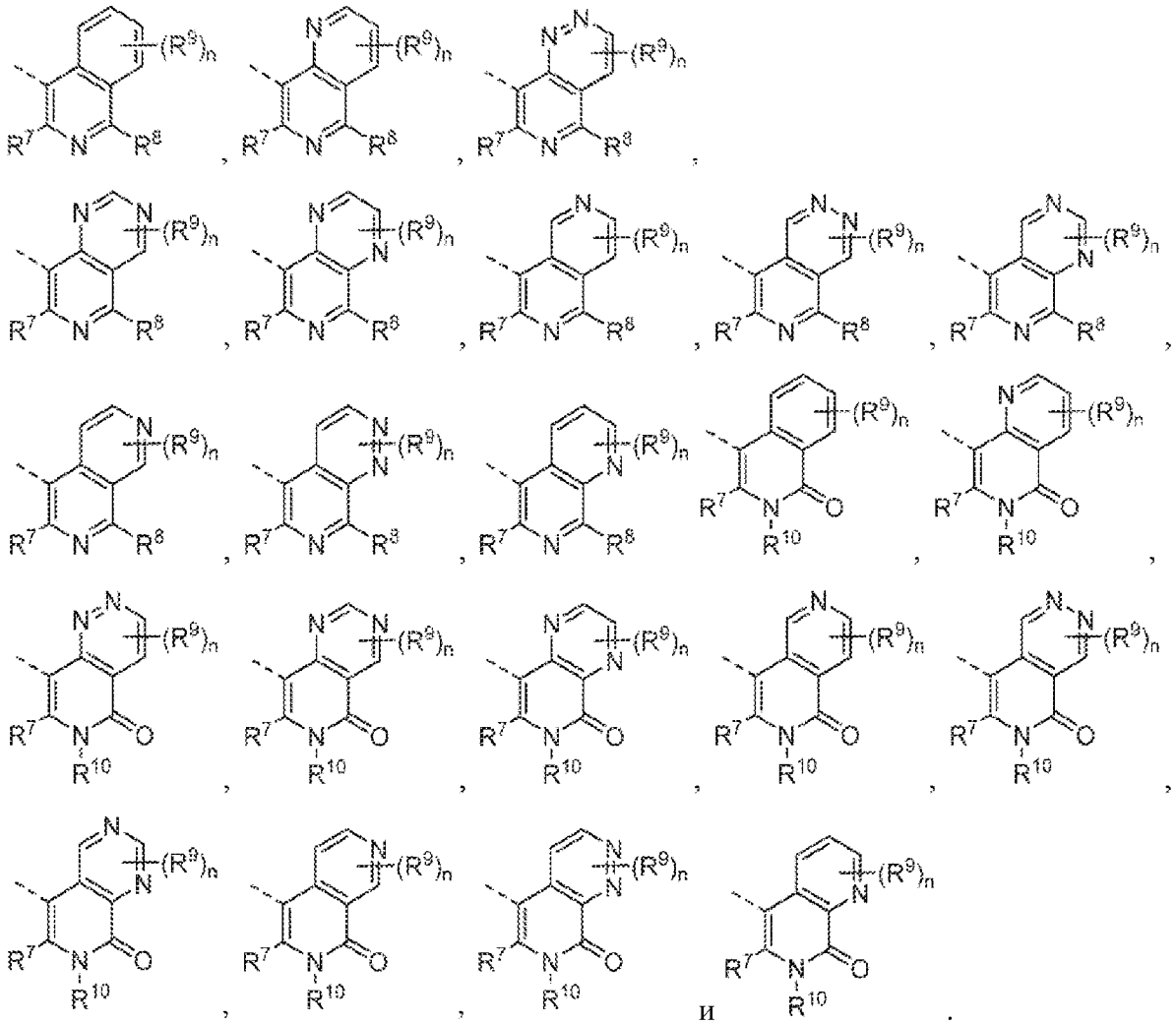
Вариант осуществления 7 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-6, где R^2 выбирают из группы, состоящей из H и метила.

Вариант осуществления 8 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-7, которое выбирают из группы, состоящей из:  (Ic) и  (Id).

Вариант осуществления 9 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-8, которое выбирают из группы, состоящей из:  (Ie) и  (If).

Вариант осуществления 10 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-9, которое выбирают из группы, состоящей из:  (Ig) и  (Ih).

Вариант осуществления 11 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-10, где R^5 выбирают из группы, состоящей из:



Вариант осуществления 12 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-11, которое выбирают из группы, состоящей из: (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины; (R)-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-

ил)метил)мочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(изохинолин-4-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(изохинолин-4-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-этоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-этоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-(2-гидроксиэтокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-(2-гидроксиэтокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-

фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)- (3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (S)- (3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-(3-метоксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-(3-метоксипропил)мочевины; (R)-1-бензил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-бензил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-

1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевины; (R)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевины; (R)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-

дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-(пиридин-2-илметокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-(пиридин-2-илметокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (S)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (R)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевины; (S)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(2,2-дифторэтил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(2,2-дифторэтил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-N-(2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамид; (S)-N-(2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамид; (R)- (3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевины; (S)- (3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-

ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамида; (S)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамида; (R)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамида; (S)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилацетамид; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилацетамид; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)ацетамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)ацетамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-

ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-(метиламино)пиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-(метиламино)пиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилацетамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилацетамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевины; (R)-1-(3-аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(3-аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-

тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевины; (R)-1-(1-(8-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(8-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-пропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-пропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-

хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-метоксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-метоксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-гидроксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-гидроксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановой кислоты; (S)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановой кислоты; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-((S)1-(1-оксо-1,2-

дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1(R)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1(S)-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропан-1-сульфонамида; (S)-3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропан-1-сульфонамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((4-цис-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((4-цис-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановой кислоты; (S)-4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановой кислоты; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(1-аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-

фторфенил)-1-(1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(1-((2-аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-((2-аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-(((2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-((4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-((4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-

дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенилмочевины; (S)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенилмочевины; (R)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(4-хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(4-бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевины; (R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1,3-диметил-1-

(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1,3-диметил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-циклопентил-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-циклопентил-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (R)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (S)-1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамид; (S)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамида; (R)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамида; (S)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-5-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-5-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевины; (R)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоновой кислоты; (S)-4-(1-(3-(3-хлор-4-

фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоновой кислоты; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамида; (S)-4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамида; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (S)-1-(1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-

(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (S)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины; (R)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (S)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-

фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (S)-2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевины; (R)-3-(4-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(4-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (R)-3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-

метилмочевины; (S)-3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевины; (R)-3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (R)-3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины; (R)-3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-4-ил)мочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-4-ил)мочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-3-

ил)мочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-3-ил)мочевины; (R)-3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-бензил-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-бензил-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-этилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-этилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенил-1-этилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенил-1-этилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилмочевины; (R)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-

дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; (R)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (S)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины; (R)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; (S)-3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины; 1-(1(R)-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевины; 1-(1(S)-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевины; 1-(1(R)-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевины; 1-(1(S)-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевины; (S)1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3-хлор-4-фторбензил)мочевины; (S)1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3-хлор-4-фторбензил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевины; 1-(1(R)-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевины; 1-(1(S)-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевины; 1-(1(R)-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевины; 1-(1(S)-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевины; (S)1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевины; (S)1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторбензил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторбензил)-1-метилмочевины; (R)-1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(1-

(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевины; (R)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (R)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевины; (S)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевины; или его соли, сольвата, пролекарства, изотопно меченого, стереоизомера, любой смеси стереоизомеров, таутомера и/или любой смеси таутомеров.

Вариант осуществления 13 представляет соединение по любому из Вариантов осуществления 1-12, которое выбирают из: (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины; (R)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины; (R)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-1-(2,2-дифторэтил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; (R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевины; (R)-3-(4-хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; и (R)-3-(4-бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; или его соли, сольвата, пролекарства, изотопно меченого, стереоизомера, любой смеси стереоизомеров, таутомера и/или любой смеси таутомеров.

Вариант осуществления 14 представляет фармацевтическую композицию,

содержащую, по меньшей мере, одно соединение по любому из Вариантов осуществления 1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 15 представляет фармацевтическую композицию по Варианту осуществления 14, дополнительно содержащую, по меньшей мере, один дополнительный агент, применяемый для лечения инфекции гепатитом.

Вариант осуществления 16 представляет фармацевтическую композицию по Варианту осуществления 15, где, по меньшей мере, один дополнительный агент включает, по меньшей мере, один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора капсида, ингибитора образования сссДНК, дестабилизатора РНК, олигомерных нуклеотидов, направленных на геном HBV, иммуностимуляторов, конъюгата GalNAc-siРНК, направленного на транскрипт гена HBV.

Вариант осуществления 17 представляет способ лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита B (HBV) у субъекта, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по любому из Вариантов осуществления 1-13 и/или фармацевтической композиции по любому из Вариантов осуществления 14-16.

Вариант осуществления 18 представляет способ по Варианту осуществления 17, где субъект дополнительно инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

Вариант осуществления 19 представляет способ по любому из Вариантов осуществления 17-18, где, по меньшей мере, одно соединение вводят субъекту в фармацевтически приемлемой композиции.

Вариант осуществления 20 представляет способ по любому из Вариантов осуществления 17-19, где субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, один дополнительный агент, применяемый для лечения инфекции вирусом гепатита B.

Вариант осуществления 21 представляет способ по Варианту осуществления 20, где, по меньшей мере, один дополнительный агент содержит, по меньшей мере, один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора капсида, ингибитора образования сссДНК, дестабилизатора РНК, олигомерных нуклеотидов, направленных на геном HBV, иммуностимуляторов, конъюгата GalNAc-siРНК, направленного на транскрипт гена HBV.

Вариант осуществления 22 представляет способ по любому из Вариантов осуществления 20-21, где субъекту совместно вводят, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент.

Вариант осуществления 23 представляет способ по любому из Вариантов осуществления 20-22, где, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент составлены совместно.

Вариант осуществления 24 представляет способ ингибирования экспрессии и/или функции белка вирусного капсида прямо или косвенно у субъекта, инфицированного вирусом гепатита B, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по

любому из Вариантов осуществления 1-13 и/или фармацевтической композиции по любому из Вариантов осуществления 14-16.

Вариант осуществления 25 представляет способ по Варианту осуществления 24, где субъект дополнительно инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

Вариант осуществления 26 представляет способ по любому из Вариантов осуществления 24-25,где, по меньшей мере, одно соединение вводят субъекту в фармацевтически приемлемой композиции.

Вариант осуществления 27 представляет способ по любому из Вариантов осуществления 24-26, где субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, один дополнительный агент, применяемый для лечения инфекции вирусом гепатита B.

Вариант осуществления 28 представляет способ Вариант осуществления 27, где, по меньшей мере, один дополнительный агент содержит, по меньшей мере, один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора капсида, ингибитора образования сссДНК, дестабилизатора РНК, олигомерных нуклеотидов, направленных на геном HBV, иммуностимуляторов, конъюгата GalNAc-siРНК, направленного на транскрипт гена HBV.

Вариант осуществления 29 представляет способ по любому из Вариантов осуществления 27-28, где субъекту совместно вводят, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент.

Вариант осуществления 30 представляет способ по любому из Вариантов осуществления 27-29, где, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент составлены совместно.

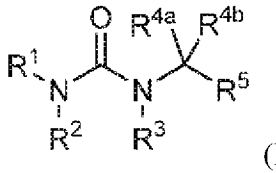
Вариант осуществления 31 представляет способ по любому из Вариантов осуществления 17-30, где субъектом является млекопитающее.

Вариант осуществления 32 представляет способ по любому из Вариантов осуществления 17-31, где субъектом является человек.

Описания каждого патента, заявки на патент и публикации, цитируемые в настоящем документе, настоящим включены в настоящий документ в качестве ссылки во всей своей полноте. Хотя это изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, очевидно, что другие варианты осуществления и вариации этого изобретения могут быть разработаны другими специалистами в данной области без отклонения от истинной сути и объема изобретения. Подразумевается, что прилагаемая формула изобретения включает все такие варианты осуществления и эквивалентные вариации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль, сольват, пролекарство, стереоизомер, таутомер или меченное изотопами производное, или любые их смеси:



(I),

где в (I):

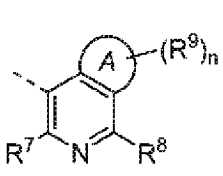
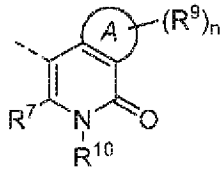
R^1 выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3-C_8циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила, необязательно замещенного гетероарила и -(CH_2)(необязательно замещенного гетероарила);

каждый из R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H и C_1-C_6 алкила;

R^3 выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_3-C_8 циклоалкила, где алкил или циклоалкил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано, -OH, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_3-C_8 галоциклоалкокси, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -C(=O)OR^6, -OC(=O)R^6, -SR^6, -S(=O)R^6, -$S(=O)_2R^6$, -$S(=O)_2NR^6R^6$, -$N(R^6)S(=O)_2R^6$, -$N(R^6)C(=O)R^6$, -C(=O)NR^6R^6 и -NR^6R^6;

R^{4a} выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила и фенила, где алкил, циклоалкил или фенил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано, -OH, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_3-C_8 галоциклоалкокси, -NR^6R^6 и необязательно замещенного фенила;

R^{4b} выбирают из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

R^5 выбирают из группы, состоящей из: из:  и  ,

где каждое кольцо A независимо выбирают из группы, состоящей из бензола, пиридина, пиримидина, пиридазина и пиразина;

каждый из R^6 независимо выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый из R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкокси;

каждый из R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкокси, гетероциклила, гетероарила, -S(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -SO(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -SO_2(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)O(необязательно замещенного C_3-C_8циклоалкила), -O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -O(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -NH_2, -NH(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -NH(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -N(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)NH(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -C(=O)N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)N(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила) и -C(=O)N(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила)(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила);

каждый из R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкокси;

каждый из n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

R^{10} выбирают из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

2. Соединение по п. 1, где каждый из R^{4b} независимо выбирают из группы, состоящей из H и CH_3.

3. Соединение по п. 1, где каждый из арила или гетероарила независимо необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, C_1-C_6гидроксиалкила, (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галоалкила, C_1-C_6 галоалкокси, галогена, -CN, -OR^b, -$N(R^b)(R^b)$, -NO_2, -C(=O)$N(R^b)(R^b)$, -C(=O)OR^b, -OC(=O)R^b, -SR^b, -S(=O)R^b, -$S(=O)_2R^b$, $N(R^b)S(=O)_2R^b$, -$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$, ацила и C_1-C_6алкоксикарбонила, где каждый из R^b независимо является H, C_1-C_6 алкила или C_3-C_8 циклоалкила, где в R^b алкил или циклоалкил необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, C_1-C_6 алкокси и гетероарила; или заместители на двух соседних атомах углерода объединены с образованием -$O(CH_2)_{1-3}O$-.

4. Соединение по п. 1, где каждый из алкила, алкенила, алкинила или циклоалкила независимо необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным

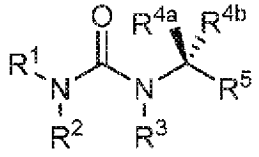
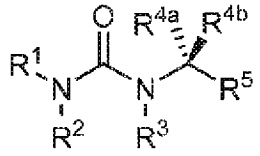
из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8циклоалкила, галогена, циано (-CN), -OR^a, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^aR^a$, -N(R^a)S(=O)$_2R^a$, -N(R^a)C(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a и -N(R^a)(R^a), где каждый из R^a независимо является H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным C_3-C_8 циклоалкилом, необязательно замещенным арилом или необязательно замещенным гетероарилом или две R^a группы объединены с N, с которым они связаны, с образованием гетероцикла.

5. Соединение по п. 1, где R^1 является фенилом, необязательно замещенным, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, галогена, C_1-C_3 галоалкила и -CN.

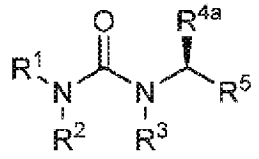
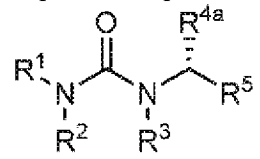
6. Соединение по п. 1, где R^1 выбирают из группы, состоящей из фенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 3-фторфенила, 4-фторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,5-дифторфенила, 2,4,5-трифторфенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дихлорфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метилфенила, 3-хлор-4-метилфенила, 4-фтор-3-метилфенила, 3-фтор-4-метилфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-трифторметилфенила, 4-трифторметилфенила, 3-трифторметил-4-фторфенила, 4-трифторметил-3-фторфенила, 3-цианофенила, 4-цианофенила, 3-циано-4-фторфенила, 4-циано-3-фторфенила, 3-дифторметил-4-фторфенила и 4-дифторметил-3-фторфенила.

7. Соединение по п. 1, где R^2 выбирают из группы, состоящей из H и метила.

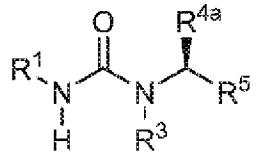
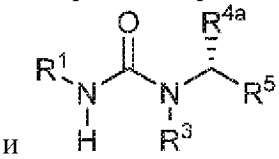
8. Соединение по п. 1, которое выбирают из группы, состоящей из:


(Ic) и

(Id).

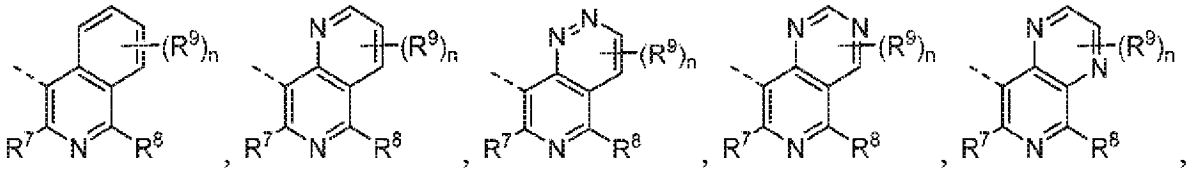
9. Соединение по п. 1, которое выбирают из группы, состоящей из:

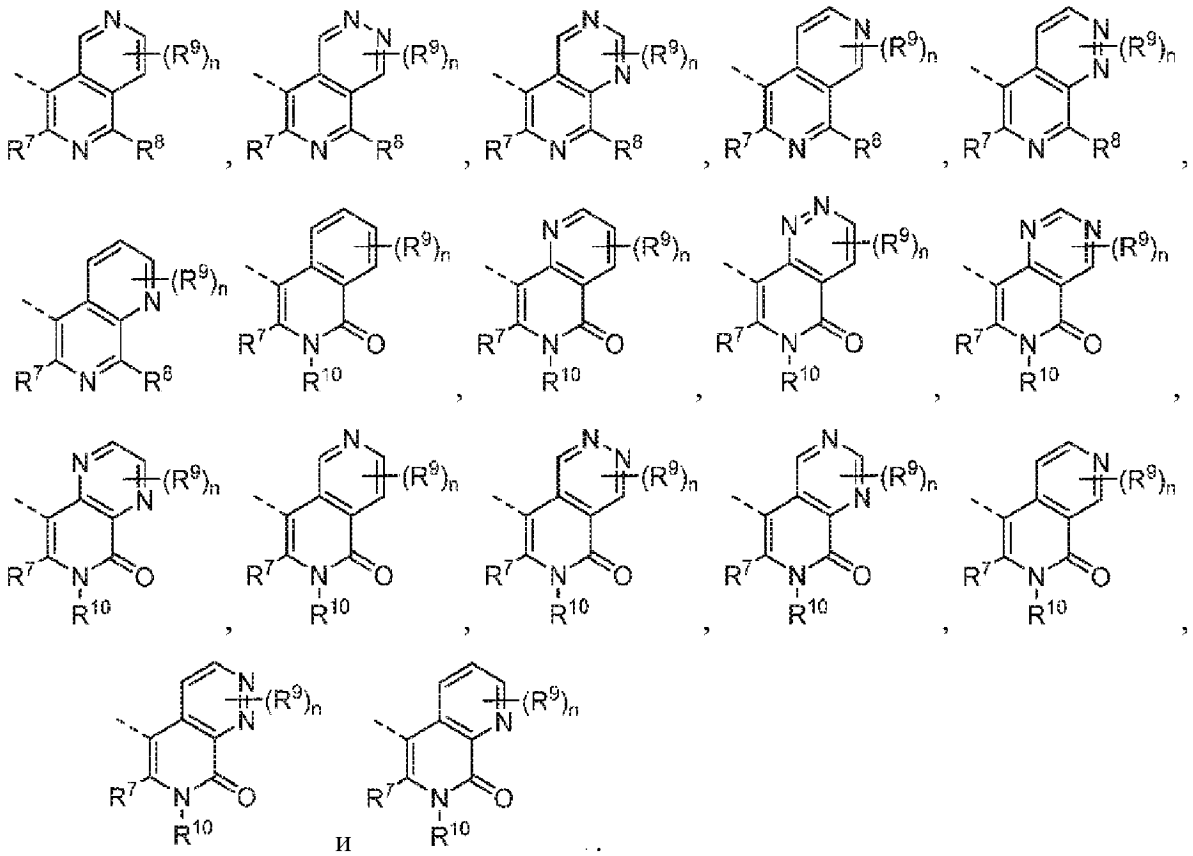

(Ie) и

(If).

10. Соединение по п. 1, которое выбирают из группы, состоящей из:


(Ig) и

(Ih).

11. Соединение по п. 1, где R^5 выбирают из группы, состоящей из:





12. Соединение по п. 1, которое выбирают из группы, состоящей из:

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины;

3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-метилмочевины;

1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

1-(4-фтор-3-метилфенил)-3-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(изохинолин-4-илметил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-этоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-

ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-пропилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-(2-гидроксиэтокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевина

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)-2-метилпропил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропил(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)-1-этилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)-1-(3-метоксипропил)мочевины;

1-бензил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2-метил-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)пропил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-метоксиизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевины;

1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-((1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)(фенил)метил)мочевины;

1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-гидрокси-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)пропил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(2,2,2-трифтор-1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метоксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-метоксипропил)мочевины;

1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-((1-(пиридин-2-илметокси)изохинолин-4-ил)метил)мочевины;

3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины;

3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-(2,2-дифторэтил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

N-(2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этил)ацетамида;

(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-цианоэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропанамида;

3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилпропанамида;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(метилсульфонил)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-цианопропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилацетамида;

2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины;

2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)ацетамида;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-(метиламино)пиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метоксипиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-(1-(1-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N,N-диметилацетамида;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(5-оксо-5,6-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевины;

1-(3-аминопропил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)мочевины;

1-(1-(8-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-этил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-пропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-изопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(2-циклопропил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-метоксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопентилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклогексилметил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-метоксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(2-(3-гидроксипропил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)пропановой кислоты;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-3-гидроксибутил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((R)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((S)-2-гидроксипропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)-N-метилпропан-1-сульфонамида;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((4-цис-гидроксициклогексил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

4-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)бутановой кислоты;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(диметиламино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(4-фторфенил)-1-изобутил-1-(1-(1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(3-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-(1-(1-аминоизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(этиламино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-((2-гидроксиэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(1-((2-аминоэтил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-(1-(1-(((1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1-(1-(1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(1-((1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины;

1-(1-(1-(((2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-

фторфенил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(5-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-((4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-(1-(2-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7-хлор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенилмочевины;

1-(1-(2-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины;

3-(4-хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(4-бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)мочевины;

1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

1,3-диметил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-циклопентил-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевины;

1-(1-(1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-изобутилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-2-илметил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-3-илметил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиридин-4-илметил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-2-илметил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-4-илметил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-(метилсульфонил)изохинолин-4-ил)этил)мочевины;

4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N-метилизохинолин-1-карбоксамида;

4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)-N,N-диметилизохинолин-1-карбоксамида;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-5-илметил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(пиримидин-4-илметил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(тиазол-5-илметил)мочевины;

4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоновой кислоты;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-(гидроксиметил)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

4-(1-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилуреидо)этил)изохинолин-1-карбоксамида;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-

4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-цианоизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)изохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-метилизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-(1-(1-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(1-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)изохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины;

1-(1-(1-((1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(1-((1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-6,7-дифторизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины;

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-

изобутилмочевины;

1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида;

2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида;

2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида;

2-(1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)уреидо)этан-1-сульфонамида;

2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида;

2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида;

2-(3-(4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида;

2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)уреидо)этан-1-сульфонамида;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевины;

3-(4-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-(4-фторфенил)мочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этил-3-фенилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-этилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины;

3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-

метилмочевины;

3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевины;

3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-фенилмочевины;

3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины;

3-(4-Хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-изобутилмочевины;

3-(3,5-дихлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-4-ил)мочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(пиридин-3-ил)мочевины;

3-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-бензил-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(2-хлорпиридин-4-ил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-

ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлорфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторфенил)-1-этилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-фенил-1-этилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилмочевины;

3-(3-циано-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины;

3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил)мочевины;

3-(3-хлорфенил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-(метил-d_3)мочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевины;

1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-

ил)этил)мочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3,4,5-трифторбензил)мочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-(3-хлор-4-фторбензил)мочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((S)-1-фенилэтил)мочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метил-3-((R)-1-фенилэтил)мочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4-дифторбензил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторбензил)-1-метилмочевины;

1-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

3-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(1H-индол-6-ил)-1-метилмочевины;

1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

1-(1-(6,7-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

1-(1-(7,8-дифтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-1-метилмочевины;

или его соль, сольват, пролекарство, изотопно меченое производное, стереоизомер или таутомер или любая их смесь.

13. Соединение по п. 1, которое выбирают из группы, состоящей из:

(R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(S)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины;

(R)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-1-пропилмочевины;

(R)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-3-(4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(3,4,5-трифторфенил)мочевины;

(R)-3-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-3-(3-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-1-Метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевины;

(R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-1-(2,2-дифторэтил)-3-(4-фтор-3-метилфенил)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-3-(3-циано-4-фторфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(этил-d5)-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

(R)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-(1-метоксиизохинолин-4-ил)этил)-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевины;

(R)-3-(4-хлорфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины; и

(R)-3-(4-бромфенил)-1-метил-1-(1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)этил)мочевины;

или его соль, сольват, пролекарство, изотопно меченое производное, стереоизомер или таутомер или любая их смесь.

14. Фармацевтическая композиция, содержащую, по меньшей мере, одно соединение по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, дополнительно содержащую, по меньшей мере, один дополнительный агент, применяемый для лечения инфекции гепатитом.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, где, по меньшей мере, один дополнительный агент включает, по меньшей мере, один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора капсида, ингибитора

образования сссДНК, дестабилизатора РНК, олигомерных нуклеотидов, направленных на геном HBV, иммуностимуляторов, конъюгата GalNAc-siРНК, направленного на транскрипт гена HBV.

17. Способ лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита B (HBV) у субъекта, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по п. 1.

18. Способ по п. 17, где субъект дополнительно инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

19. Способ по п. 17, где, по меньшей мере, одно соединение вводят субъекту в фармацевтически приемлемой композиции.

20. Способ по п. 17, где субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, один дополнительный агент, применяемый для лечения инфекции вирусом гепатита B.

21. Способ по п. 20, где, по меньшей мере, один дополнительный агент включает, по меньшей мере, один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора капсида, ингибитора образования сссДНК, дестабилизатора РНК, олигомерных нуклеотидов, направленных на геном HBV, иммуностимуляторов, конъюгата GalNAc-siРНК, направленного на транскрипт гена HBV.

22. Способ по п. 20, где субъекту совместно вводят, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент.

23. Способ по п. 20, где, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент составлены совместно.

24. Способ ингибирования экспрессии и/или функции белка вирусного капсида прямо или косвенно у инфицированного вирусом гепатита B, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по п. 1.

25. Способ по п. 24, где субъект дополнительно инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

26. Способ по п. 24, где, по меньшей мере, одно соединение вводят субъекту в фармацевтически приемлемой композиции.

27. Способ по п. 24, где субъекту дополнительно вводят, по меньшей мере, один дополнительный агенты, применяемый для лечения инфекции вирусом гепатита B.

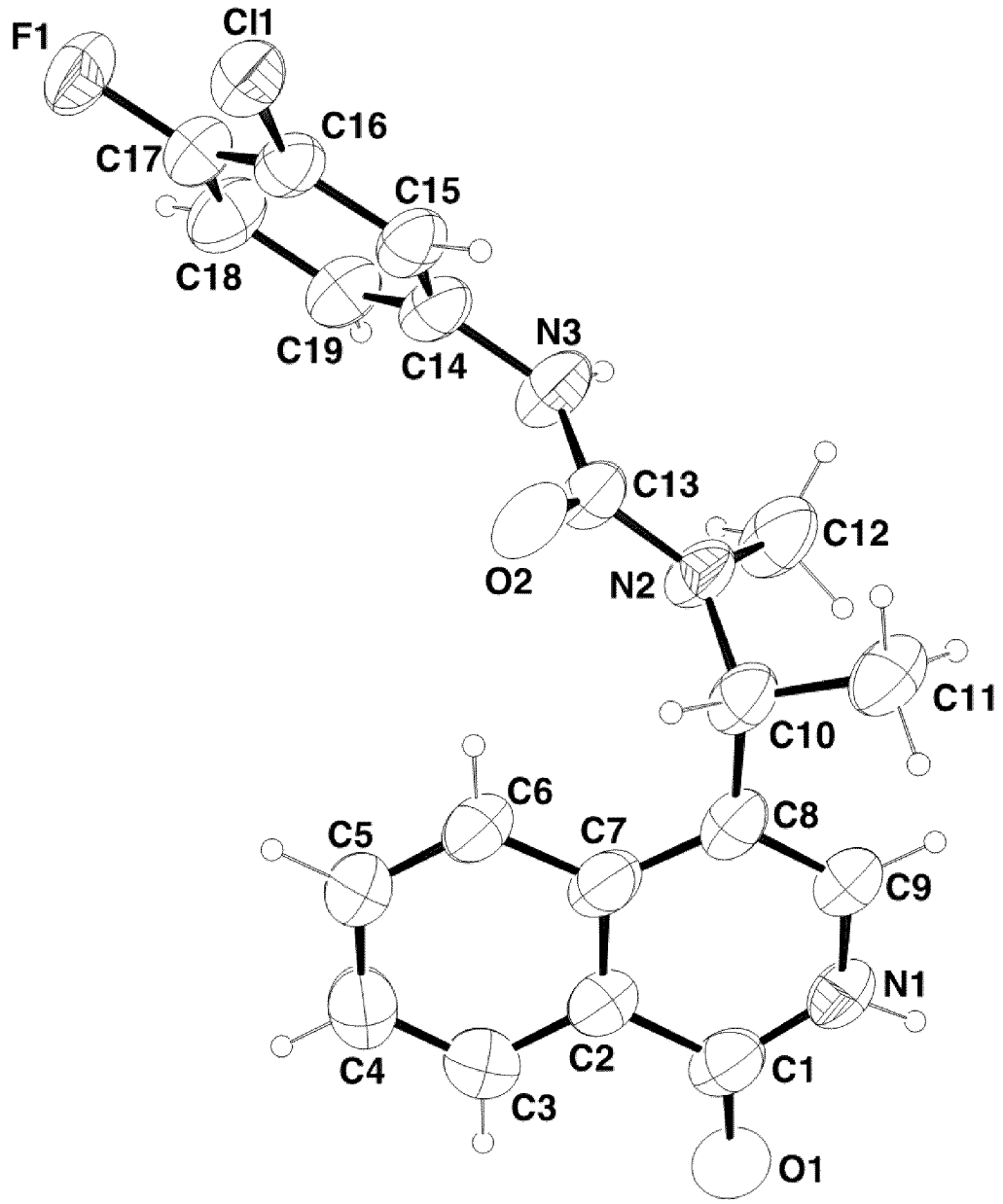
28. Способ по п. 27, где, по меньшей мере, один дополнительный агент содержит, по меньшей мере, один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора капсида, ингибитора образования сссДНК, дестабилизатора РНК, олигомерных нуклеотидов, направленных на геном HBV, иммуностимуляторов, конъюгата GalNAc-siРНК, направленного на транскрипт гена HBV.

29. Способ по п. 27, где субъекту совместно вводят, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент.

30. Способ по п. 27, где, по меньшей мере, одно соединение и, по меньшей мере, один дополнительный агент составлены совместно.

31. Способ по п. 17 или 24, где субъектом является млекопитающее.

32. Способ по п. 31, где млекопитающим является человек.


F1
Cl1
C16
C17
C15
C18
C19
C14
N3
C13
C12
O2
N2
C11
C10
C6
C5
C7
C8
C9
N1
C4
C2
C1
C3
O1

ФИГ. 1