(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293338 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.12

(22) Дата подачи заявки
2021.05.13

(51) Int. Cl. ***C07D 491/052*** (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01)
A61K 31/4743 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ, ИХ АНАЛОГИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

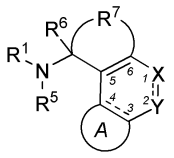
(31) **63/024,559**
(32) **2020.05.14**
(33) **US**
(86) **PCT/IB2021/000346**
(87) **WO 2021/229302 2021.11.18**

(71) Заявитель:
АРБУТУС БИОФАРМА КОРПОРЭЙШН (CA)

(72) Изобретатель:
Коул Эндрю Дж., Дорси Брюс Д., Дуган Бенджамин Дж., Фань И, Калтджен Стивен Дж., Месарош Ойген Ф., София Майкл Дж. (US)

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

(57) Изобретение включает замещенные трициклические амиды или их аналоги формулы (I), где X, Y, кольцо A, R^1, R^5, R^6 и R^7 такие, как определены в настоящем документе, и композиции, содержащие соединения формулы (I), которые могут применяться для лечения или профилактики инфекции вирусом гепатита B (HBV) и/или вирусом гепатита D (HDV) у пациента.



202293338 A1

202293338 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576348EA/55

ЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ, ИХ АНАЛОГИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По этой заявке испрашивается приоритет в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e) предварительной заявки на патент США № 63/024,559, поданной 14 мая 2020 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Гепатит В является одним из самых распространенных заболеваний в мире, и Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) внес его в список приоритетных областей интересов. Хотя у большинства людей инфекция проходит после острых симптомов, примерно в 30% случаев инфекция переходит в хроническую форму. 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 гепатоцеллюлярной карциномы, цирроза печени и/или других осложнений.

В настоящее время для лечения хронического гепатита В одобрено ограниченное количество лекарственных средств, в том числе два состава 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 для лечения являются энтекавир, тенофовир и/или пэг-интерферон альфа-2а. Однако пэг-интерферон альфа-2а достигает желаемых серологических контрольных точек только у одной трети пролеченных пациентов и часто сопровождается тяжелыми 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 не сработать из-за появления лекарственно-резистентных вирусов. Таким образом, существует острая необходимость во внедрении новых, безопасных и эффективных терапий хронического гепатита В.

HBV представляет собой нецитопатический гепатотропный ДНК вирус, принадлежащий к семейству Hepadnaviridae. Прегеномная (пг) РНК является матрицей для обратной транскрипционной репликации ДНК HBV. Инкапсидирование пг РНК вместе с вирусной ДНК полимеразой в нуклеокапсид необходимо для последующего синтеза вирусной ДНК. Ингибирование инкапсуляции пг РНК может блокировать репликацию HBV и обеспечить новый терапевтический подход к лечению HBV. Ингибитор капсида действует путем ингибирования экспрессии и/или функции капсидного белка прямо или косвенно: например, он может ингибировать сборку капсида, индуцировать образование некапсидных полимеров, способствовать избыточной сборке капсида или неправильной сборке капсида, влиять на стабилизацию капсида и/или ингибировать инкапсуляцию РНК. Ингибитор капсида может также действовать путем

ингибирования функции капсида в одном или нескольких последующих событиях в процессе репликации, таких как, помимо прочего, синтез вирусной ДНК, транспорт релаксированной кольцевой ДНК (ркДНК) в ядро, ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (кзкДНК), созревание вируса, почкование и/или высвобождение.

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

Вирус гепатита D (HDV) представляет собой малый РНК вирус с кольцевой оболочкой, который может размножаться только в присутствии HBV. В частности, для размножения HDV требуется белок поверхностного антигена HBV. Инфекция как HBV, так и HDV приводит к более тяжелым осложнениям по сравнению с инфекцией только HBV. Эти осложнения включают большую вероятность развития печеночной недостаточности при острых инфекциях и быстрого прогрессирования 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 гепатита. Пути передачи HDV аналогичны путям передачи HBV. Инфекция в основном ограничена лицами с высоким риском инфицирования HBV, особенно потребителями инъекционных наркотиков и лицами, получающими концентраты фактора свертывания крови.

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

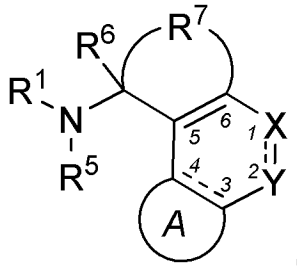
С клинической точки зрения, ингибирование инкапсидации пг РНК или, в более общем смысле, ингибирование сборки нуклеокапсида, может давать определенные терапевтические преимущества при лечении гепатита B и/или гепатита D. В одном аспекте, ингибирование инкапсидации пг РНК может дополнить существующее лечение, обеспечивая возможность для субпопуляции пациентов, которые не переносят или не получают пользы от текущих лекарственных средств. В другом аспекте, на основании их

особого противовирусного механизма, ингибирование инкапсидации пг РНК может быть эффективным против вариантов HBV и/или HDV, резистентных к доступным в настоящее время ингибиторам ДНК полимеразы. В еще одном аспекте, комбинированная терапия ингибиторами инкапсидации пг РНК с ингибиторами ДНК полимеразы может синергически подавлять репликацию HBV и/или HDV и предотвращать возникновение лекарственной резистентности, тем самым обеспечивая более эффективное лечение хронической инфекции гепатита B и/или гепатита D.

Таким образом, в данной области техники существует потребность в идентификации новых соединений, которые можно использовать для лечения и/или профилактики инфекции HBV и/или HDV у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, новые соединения ингибируют сборку нуклеокапсида HBV и/или HDV. В других вариантах осуществления, новые соединения можно применять у пациентов, инфицированных HBV и/или HBV-HDV, у пациентов с риском инфицирования HBV и/или HBV-HDV, и/или у пациентов, инфицированных лекарственно-резистентными HBV и/или HDV. Настоящее описание направлено на эту потребность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предлагает определенные соединения формулы (I) или их соли, сольват, пролекарство, стереоизомер, таутомер или меченое изотопами производное или любую их смесь, где заместители в (I) определены в другом месте настоящего документа:



(I).

Настоящее описание дополнительно предлагает фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение по настоящему описанию. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции дополнительно содержат по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В других вариантах осуществления, фармацевтические композиции дополнительно содержат по меньшей мере один дополнительный агент, который лечит или предотвращает инфицирование вирусом гепатита. В других вариантах осуществления, вирус гепатита представляет собой вирус гепатита B (HBV). В других вариантах осуществления, вирус гепатита представляет собой вирус гепатита D (HDV).

Настоящее описание дополнительно предлагает способ лечения, облегчения и/или профилактики инфицирования вирусом гепатита у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера, таутомера или любых их смесей. В других вариантах осуществления,

субъект инфицирован HBV. В других вариантах осуществления, субъект инфицирован HDV. В других вариантах осуществления, субъект инфицирован HBV и HDV. В еще других вариантах осуществления, субъекту дополнительно вводят по меньшей мере один дополнительный агент, полезный для лечения, облегчения и/или профилактики инфекции вирусом гепатита. В других вариантах осуществления, субъект нуждается в лечении, облегчении и/или профилактике.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Следующее подробное описание иллюстративных вариантов осуществления описания будет лучше понятно при чтении вместе с приложенными чертежами. В целях иллюстрации описания, типовые варианты осуществления показаны на чертеже(ах). Однако следует понимать, что описание не ограничено точными компоновками и инструментами вариантов осуществления, показанными на чертежах.

На ФИГ. 1 представлено ORTEP изображение (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она с вероятностью 50% отображения тепловых эллипсоидов, определяющих абсолютную конфигурацию.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В некоторых аспектах, описание относится к открытию некоторых замещенных мочевин и амидов, которые можно использовать для лечения и/или профилактики инфекции, вызванной вирусом гепатита B (HBV) и/или вирусом гепатита D (HDV), и родственных состояний у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами капсида вируса.

Определения

Как используется в настоящем документе, каждый из следующих терминов имеет значение, связанное с ним в этом разделе. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее описание. Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в фармакологии животных, фармацевтике, науке о разделении и органической химии хорошо известны и обычно используются в данной области техники. Следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения, пока настоящие учения остаются в силе. Любое использование заголовков разделов предназначено для облегчения чтения документа, и не должно интерпретироваться как ограничивающее; информация, относящаяся к заголовку раздела, может находиться как внутри, так и за пределами этого конкретного раздела. Все публикации, патенты и патентные документы, упомянутые в настоящем документе, полностью включены в него посредством ссылки, как если бы они были включены в качестве ссылки по отдельности.

В заявке, где говорится, что элемент или компонент включен в список перечисленных элементов или компонентов и/или выбран из него, 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 настоящем документе, действия могут выполняться в любом порядке, за исключением случаев, когда явно проговаривается временная или операционная последовательность. Кроме того, указанные действия могут выполняться одновременно, если в явной формулировке формулы изобретения не указано, что они должны выполняться по отдельности. Например, заявленное действие по выполнению X и заявленное действие по выполнению Y могут выполняться одновременно в рамках одной операции, и результирующий процесс попадет в буквальный объем заявленного процесса.

В этом документе термины «a», «an» или «the» используются для включения одного или более чем одного, если из контекста явно не следует иное. Термин «или» используется для обозначения неисключительного «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 в настоящем документе термин «примерно» будет понятен специалистам в данной области техники и будет варьироваться в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он используется. Используемый в настоящем документе термин «примерно» применительно к измеримому значению, такому как количество, временная продолжительность и подобные, означает, что он включает вариации ±20%, ±10%, ±5%, ±1% или ± 0,1% от указанного значения, поскольку такие отклонения подходят для выполнения описанных способов.

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

Используемый в настоящем документе термин «алкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную группу, имеющую указанное число атомов углерода, как определено в другом месте настоящего документа, соединенную 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 ограничиваясь ими, этокси и метокси.

Используемый в настоящем документе 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 заместители с прямой, разветвленной или

циклической цепью. 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 в настоящем документе 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 число атомов углерода. Неограничивающие примеры включают этинил и пропинил, и высшие гомологи и изомеры. Термин «пропаргиловый» относится к группе, примером которой является -CH_2-C≡CH. Термин «гомопропаргиловый» относится к группе, примером которой является -CH_2CH_2-C≡CH.

Используемый в настоящем документе термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или несколькими полиненасыщенными кольцами, имеющим ароматический характер, *т.е.* имеющим (4n+2) делокализованных π (пи) электронов, где n представляет собой целое число.

Используемый в настоящем документе 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 соединены друг с другом в подвешенной форме, такой как бифенил, или может быть конденсированной, такой как нафталин. 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 в настоящем документе термин «арил-(C_1-C_6)алкил» относится к функциональной группе, в которой алкиленовая цепь с числом атомов углерода от одного до шести присоединена к арильной группе, *например*, -CH_2CH_2-фенилу или -CH_2-фенилу (или бензилу). Конкретными примерами являются 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, в которой алкиленовая цепь с одним-тремя атомами углерода присоединена к гетероарильной группе, *например*, -CH_2CH_2-пиридил. 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 аспекте, термины «совместное вводимые» и «совместное введение»

применительно к субъекту относятся к введению субъекту соединения и/или композиции по настоящему изобретению вместе с соединением и/или композицией, которые также могут лечить или предотвращать заболевание или нарушение, рассматриваемое в настоящем документе. В некоторых 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 любых комбинаций в виде смесей твердых веществ и жидкостей в различных твердых, гелевых и жидких составах и в виде раствора.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» сам по себе или как часть другого заместителя относится, если не указано иное, к углеводороду с циклической цепью, имеющему указанное число атомов углерода (*m.e.* C_3-C_6 относится к циклической группе, включающей кольцевую группу, состоящую из трех-шести атомов углерода, и включает неразветвленные, разветвленные цепи или циклические замещающие группы. Примерами (C_3-C_6)циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильные кольца могут быть необязательно замещены. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают: циклопропил, 2-метилциклопропил, 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-1*H*-инденил, 3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3*H*-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.

Используемый в настоящем документе термин «заболевание» представляет собой состояние здоровья субъекта, при котором субъект не может поддерживать гомеостаз, и при котором, если болезнь не улучшается, состояние здоровья субъекта продолжает ухудшаться.

Используемый в настоящем документе термин «нарушение» у субъекта представляет собой состояние здоровья, при котором субъект способен поддерживать гомеостаз, но при котором состояние здоровья субъекта менее благоприятно, чем оно было бы при отсутствии нарушения. При отсутствии лечения, нарушение не обязательно вызывает дальнейшее ухудшение состояния здоровья субъекта.

Используемый в настоящем документе термин «галогенид» относится к атому галогена, несущему отрицательный заряд. Анионы галогенида представляют собой фторид (F^-), хлорид (Cl^-), бромид (Br^-) и йодид (I^-).

Используемый в настоящем документе термин «гало» или «галоген», сам по себе или как часть другого заместителя, относится, если не указано иное, к атому фтора, хлора,

брома или йода.

Используемый в настоящем документе термин «гетероалкенил», сам по себе или в комбинации с другим термином, относится, если не указано иное, к 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, состоящей из O, N и S, и в которой атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Допускается последовательное размещение 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 в настоящем документе термин «гетероалкил», сам по себе или в комбинации с другим термином, относится, если не указано иное, к 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 могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероатом(ы) может быть размещен в любом положении гетероалкильной группы, в том числе между остальной частью гетероалкильной группы и группой, к которой он присоединен, и присоединен к самому удаленному атому углерода в гетероалкильной группе. Примеры включают: -$OCH_2CH_2CH_3$, -$CH_2CH_2CH_2OH$, -$CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2SCH_2CH_3$ и -$CH_2CH_2S(=O)CH_3$. До двух гетероатомов могут быть последовательными, как, например, -CH_2NH-OCH_3 или -$CH_2CH_2SSCH_3$.

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

Используемый в настоящем документе термин «гетероцикл», или «гетероциклил», или «гетероциклический», сам по себе или как часть другого заместителя, относится, если не указано иное, к незамещенной или замещенной, стабильной, моно- или полициклической гетероциклической кольцевой системе, которая включает 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 окислены, и атом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклическая система может быть присоединена, если не указано иное, к любому гетероатому или атому углерода, который обеспечивает стабильную структуру. Гетероцикл может быть ароматическим или неароматическим по своей природе. В некоторых вариантах осуществления, гетероцикл представляет собой 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-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиофан, 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 (например, 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 (например, но не ограничиваясь ими, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-индолил), индолинил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил (например, но не ограничиваясь ими, 1- и 5-изохинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, циннолинил, хиноксалинил (например, но не ограничиваясь ими, 2- и 5-хиноксалинил), хиназолинил, фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридинил, бензофурил (например, но не ограничиваясь ими, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензофурил), 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазолил, бензотиенил (например, но не ограничиваясь ими, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил), бензоксазолил, бензотиазолил (например, но не ограничиваясь ими, 2-бензотиазолил и 5-бензотиазолил), пуринил, бензимидазолил, бензтриазолил, тиоксантинил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролизидинил и хинолизидинил.

Вышеупомянутый перечень гетероциклильных и гетероарильных групп является типовым, и не ограничивающим.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» или «композиция» относится к смеси по меньшей мере одного соединения, используемого в описании, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения субъекту.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая приемлемый» относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не отменяет биологическую активность или свойства соединения, используемого в описании, и является относительно нетоксичным, *m.e.* материал можно вводить субъекту, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергатор, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, вовлеченный в переноску или транспортировку соединения, используемого в описании, внутри или к субъекту, так что он может выполнять свою предполагаемую функцию. Обычно такие конструкции переносят или транспортируют из одного органа

или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава, включая соединение, используемое в описании, и не должен быть вредным для субъекта. 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; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиент, такой как масло какао и воск 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 солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает любые и все покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие всасывание, и подобные, которые совместимы с активностью соединения, применимого в соответствии с изобретением, 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 описании. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в состав фармацевтических композиций, используемых в практике настоящего описания, известны в данной области техники и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), который включен в настоящее описание посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе 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 их клатраты.

Используемые в настоящем документе термины «фармацевтически эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» соединения представляют собой такое количество соединения, которое достаточно для обеспечения благоприятного эффекта у субъекта, которому вводят соединение.

Термин «предотвращать», «предотвращая» или «профилактика», используемый в настоящем документе, означает недопущение или задержку появления симптомов, связанных с заболеванием или состоянием, у субъекта, у которого не развились такие симптомы во время начала введения агента или соединения. Болезнь, состояние и

нарушение используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Под термином «специфически связывает» или «специфически связывается», используемым в настоящем документе, подразумевается, что первая молекула предпочтительно связывается со второй молекулой (*например*, с определенным рецептором или ферментом), но не обязательно связывается только с этой второй молекулой.

Используемые в настоящем документе термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо, и могут относиться к человеку или млекопитающему, отличному от человека, или птице. Отличающиеся от человека млекопитающие включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, быки, свиньи, псовые, кошачьи и мышиные млекопитающие. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек.

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

Используемый в настоящем документе термин «замещенный алкил», «замещенный циклоалкил», «замещенный алкенил» или «замещенный алкинил» относится к алкилу, циклоалкилу, алкенилу или алкинилу, как определено 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_6 алкила), -N(C_1-C_6 алкила)$_2$, 1-метил-имидазол-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_6алкила)$_2$, -C(=NH)NH_2 и -NO_2, в некоторых варианты осуществления, содержащими один или два заместителя, независимо выбранных из галогена, -OH, алкокси, -NH_2, трифторметила, -N(CH_3)$_2$ и -C(=O)OH, в некоторых 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 арильных, арил-(C_1-C_3)алкильных и гетероциклильных групп, термин «замещенный» применительно к кольцам этих групп относится к любой степени замещения, а именно к моно-, ди-, три-, тетра-, или пентазамещению, если такое замещение разрешено. Заместители выбраны независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. В некоторых 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 других вариантах осуществления, заместители независимо выбраны из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, -OH, C_1-C_6 алкокси, галогена, амино, ацетамидо и нитро. Как используется в настоящем документе, когда заместитель представляет собой алкильную

или алкоксигруппу, углеродная цепь может быть разветвленной, прямой или циклической.

Если не указано иное, когда два заместителя вместе образуют кольцо с определенным числом атомов в кольце (*например*, R^i и R^{ii} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо, содержащее от 3 до 7 членов в кольце), 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 замещено.

Всякий раз, когда термин или любой из его префиксных корней появляется в названии заместителя, это название должно интерпретироваться как включающее указанные в настоящем документе ограничения. Например, всякий раз, когда термин «алкил» или «арил» или любой из их префиксных корней появляется в названии заместителя (*например*, арилалкил, алкиламино), это название следует интерпретировать как включающее те ограничения, которые приведены в других местах настоящего документа для «алкила» и «арила», соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, заместители соединений описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что описание включает каждую отдельную подкомбинацию 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», «лечение» и «лечение», используемые в настоящем документе, означают снижение частоты или тяжести симптомов заболевания или состояния, с которыми субъект испытывает симптомы, благодаря введению субъекту агента или соединения.

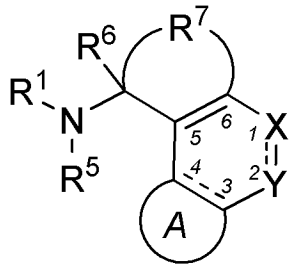
Ниже приведены некоторые используемые в настоящем документе сокращения: АЦН, ацетонитрил; кзкДНК, ковалентно замкнутая кольцевая ДНК; ДМД, диодно-матричный детектор; ДХЭ, 1,2-дихлорэтан; ДХМ, дихлорметан; ДИЭА или ДИПЭА, диизопропилэтиламин; ДМФ, N, N-диметилформамид; ДМСО, диметилсульфоксид; д.о., диастереомерное отношение; EtOAc, этилацетат; ГАТУ, гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилуроний; HBsAg, поверхностный антиген HBV; HBV, вирус гепатита B; HDV, вирус гепатита D; ВЭЖХ, жидкостная хроматография высокого давления; ИПС, изопропанол (2-пропанол); ЖХМС, жидкостная хроматография, масс-спектрометрия; LG, уходящая группа; NARTI или NRTI, ингибитор обратной транскриптазы; NMM, N-метилморфолин; ЯМР, ядерно-магнитный резонанс; NtARTI или NtRTI, аналог нуклеотидного ингибитора обратной транскриптазы; пг РНК, прегеномная РНК; ркДНК, релаксированная кольцевая ДНК; ВУ, время удерживания; sAg, поверхностный антиген; СФХ, сверхкритическая флюидная хроматография; ТАБН, триацетоксиборгидрид натрия; ТФК, трифторуксусная кислота; TBDMS, трет-бутилдиметилсилил; ТГФ, тетрагидрофуран; ТСХ, тонкослойная хроматография;

TMSOTf, триметилсилилтрифторметилсульфонат.

Диапазоны: в этом описании, различные аспекты настоящего описания могут быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона предназначено только для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема настоящего описания. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно описывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, должно рассматриваться как имеющее конкретно описанные поддиапазоны, например, 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 пределах этого диапазона, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. Например, диапазон от «от примерно 0,1% до примерно 5%» или «примерно от 0,1% до 5%» следует интерпретировать как включающее не только от примерно 0,1% до примерно 5%, но также отдельные значения (*например*, 1%, 2%, 3% и 4%) и поддиапазоны (например, от 0,1% до 0,5%, от 1,1% до 2,2%, от 3,3% до 4,4%) в пределах указанного диапазона. Утверждение «примерно от X до Y» имеет то же значение, что и «от примерно X до примерно Y», если не указано иное. Аналогично, 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

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



(I),

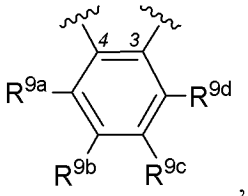
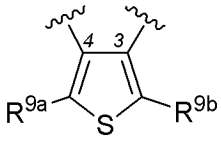
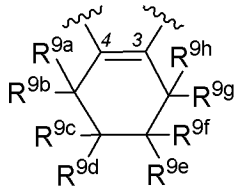
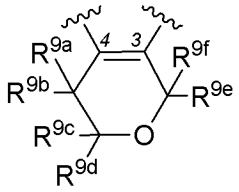
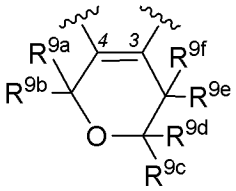
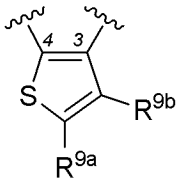
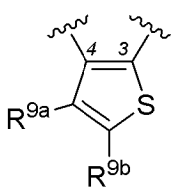
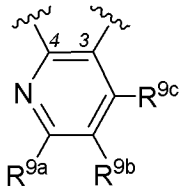
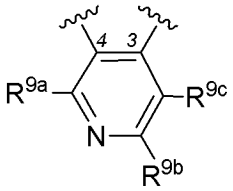
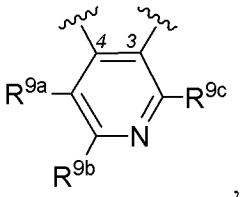
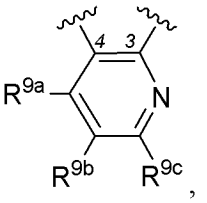
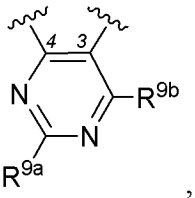
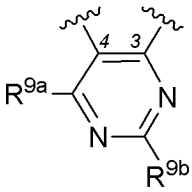
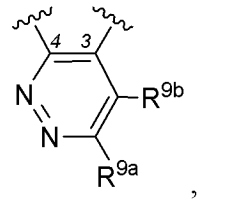
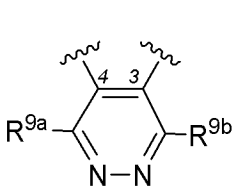
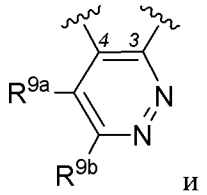
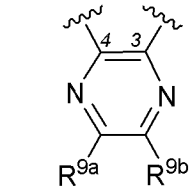
где:

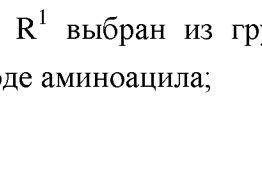
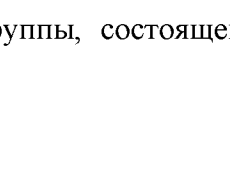
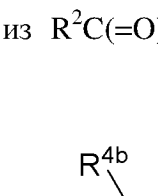
X, Y и связь между X и Y представляют собой такие, что:

X представляет собой NR^8, Y представляет собой C(=O), и связь между X и Y представляет собой одинарную связь, или

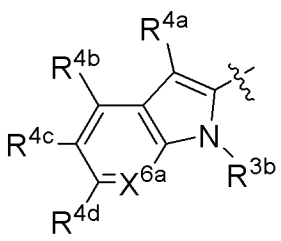
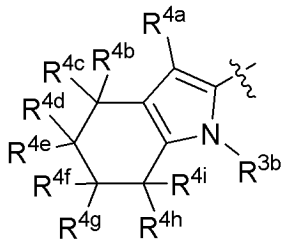
X представляет собой N, Y представляет собой CR^{11}, и связь между X и Y представляет собой двойную связь;

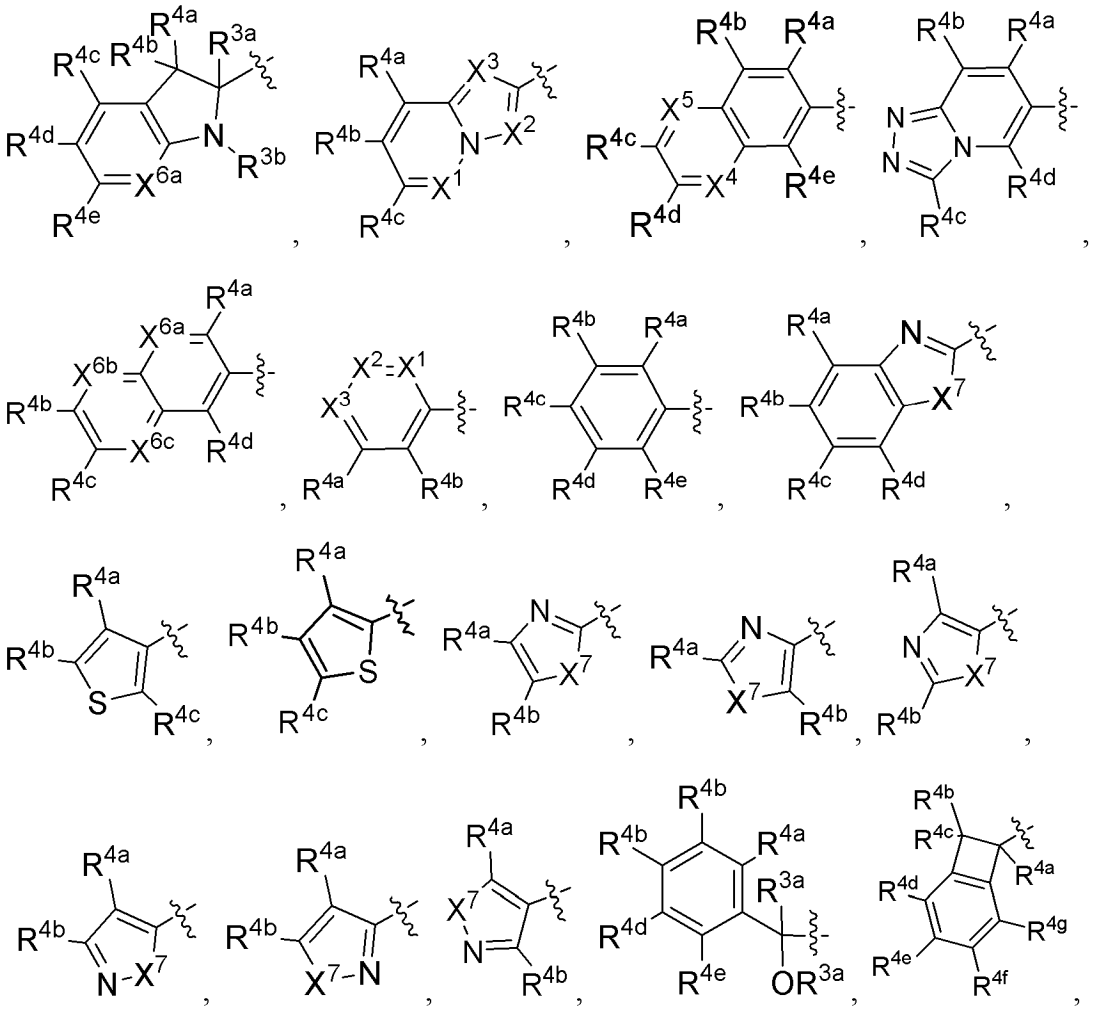
кольцо A выбрано из группы, состоящей из:

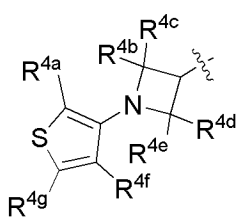
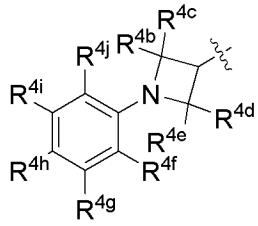
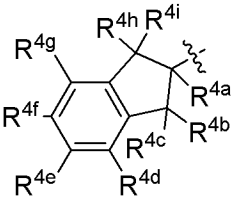


















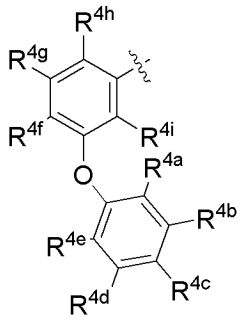
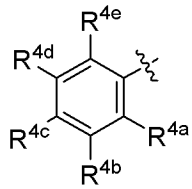
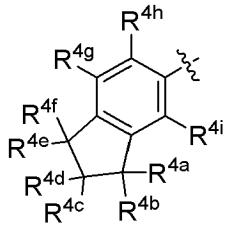
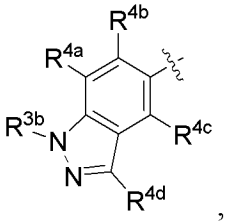
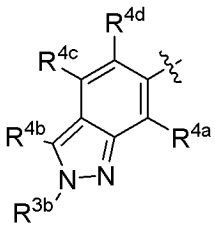
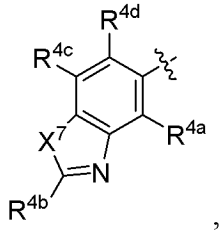
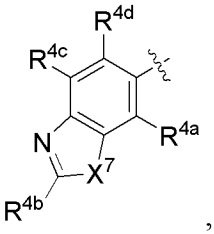
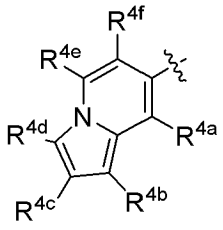
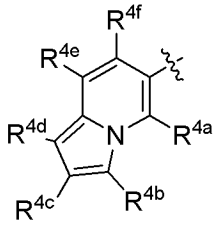
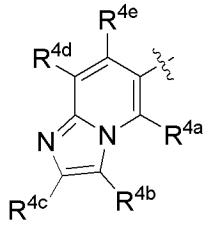
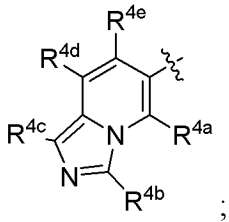


и

;

R^1 выбран из группы, состоящей из $R^2C(=O)$-, $R^2S(=O)_2$-, и существующего в природе аминоацила;

R^2 выбран из группы, состоящей из

,

,
,




,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

;

применяется одно из следующих:

(i) X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой $C(R^{4f})$ и X^3 представляет собой $C(R^{4g})$;

(ii) X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой $C(R^{4f})$ и X^3 представляет собой $C(R^{4g})$;

(iii) X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой $C(R^{4f})$ и X^2 представляет собой $C(R^{4g})$;

(v) X^1 представляет собой $C(R^{4f})$, X^2 представляет собой $C(R^{4g})$ и X^3 представляет собой $C(R^{4h})$;

применяется одно из следующих:

(i) X^4 представляет собой N и X^5 представляет собой $C(R^{4e})$; или

(ii) X^5 представляет собой N и X^4 представляет собой $C(R^{4e})$;

каждый случай X^{6a} независимо представляет собой N или $C(R^{4f})$;

каждый случай X^{6b} независимо представляет собой N или $C(R^{4g})$;

каждый случай X^{6c} независимо представляет собой N или $C(R^{4h})$;

каждый случай X^7 независимо представляет собой S, O, или NR^{3a};

каждый случай R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом, и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкилом;

каждый случай R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом, и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкилом;

каждый случай R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f}, R^{4g}, R^{4h}, R^{4i}, R^{4j} и R^{4k} независимо выбран 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, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного 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 алкокси), -C(=O)OH, -C(=O)O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)O(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -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 случай R^5 независимо выбран 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, 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 галогеналкокси, C_3-C_8 галогенциклоалкокси, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -C(=O)OR^{10}, -OC(=O)R^{10}, -SR^{10}, -S(=O)R^{10}, -$S(=O)_2R^{10}$, -$S(=O)_2NR^{10}R^{10}$, -$N(R^{10})S(=O)_2R^{10}$, -$N(R^{10})C(=O)R^{10}$, -C(=O)$NR^{10}R^{10}$ и -$NR^{10}R^{10}$;

каждый случай R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

R^7 представляет собой -$(CH_2)_p$-Q-$(CH_2)_q$-, где p и q независимо представляют собой 0, 1, или 2, и Q представляет собой связь (отсутствует), -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -NR^{12}, -CH(OH)-, -C(=O)-, -C(=O)O- или -OC(=O)-,

где $2 \leq (p+q) \leq 4$ если Q представляет собой связь,

где $1 \leq (p+q) \leq 3$ если Q представляет собой -O-, S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -NR^{12}, -CH(OH)- или -C(=O)-,

где $0 \leq (p+q) \leq 2$ если Q представляет собой -C(=O)O- или -OC(=O)-, и

где каждый CH_2 в R^7 необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила OR^{13} или галогена;

каждый случай R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

каждый случай R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g} и R^{9h} независимо выбран 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, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного 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 алкокси), -C(=O)OH, -C(=O)O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)O(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -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 случай R^{10} независимо выбран 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;

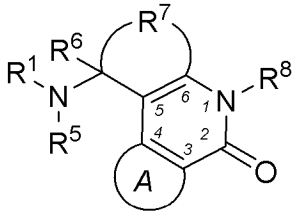
каждый случай R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, -CN, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкокси, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного 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_8 циклоалкила), -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);

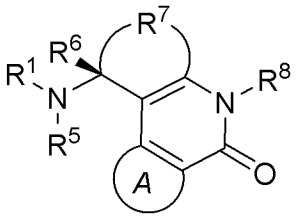
каждый случай R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 гидроксиалкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного C_1-C_6 ацила;

каждый случай R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и -C(=O)C_1-C_6 алкила.

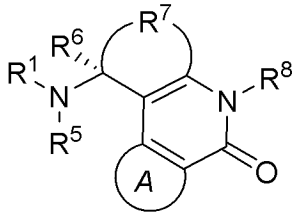
В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-1):



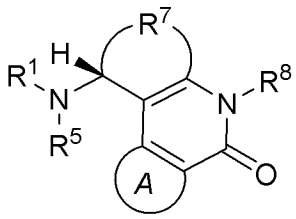
(Ia-1). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-2):



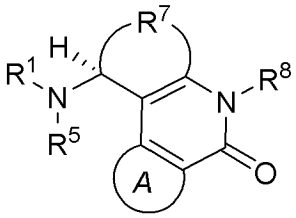
(Ia-2). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-3):



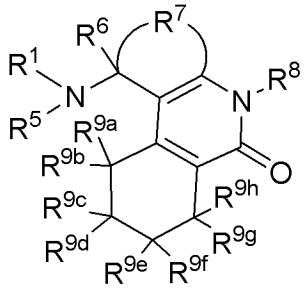
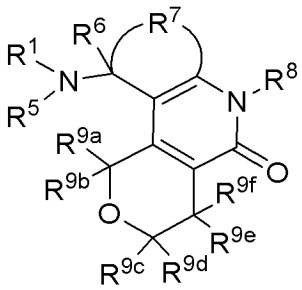
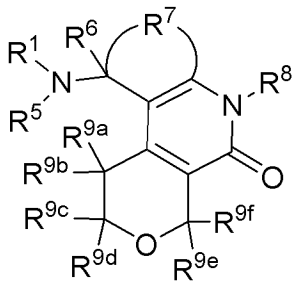
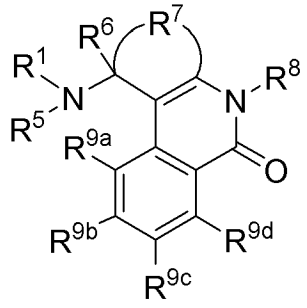
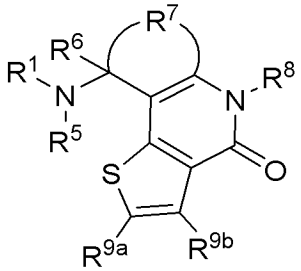
(Ia-3). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-4):

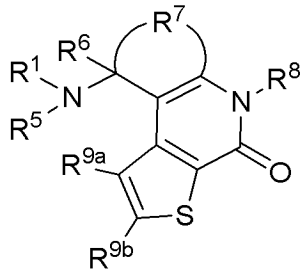


(Ia-4). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-5):

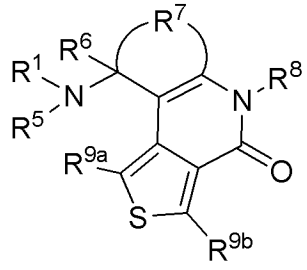


(Ia-5). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы

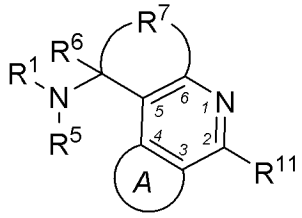
(I) представляет собой соединение формулы (Ia-6):  (Ia-6). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-7):  (Ia-7). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-8):  (Ia-8). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-9):  (Ia-9). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-10):  (Ia-10). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-11):



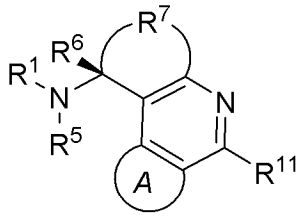
(Ia-11). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-12):



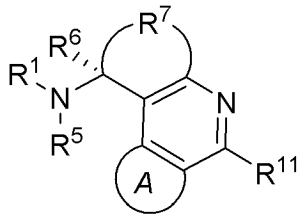
(Ia-12). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-1):



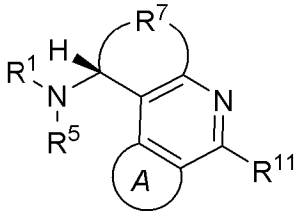
(Ib-1). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-2):



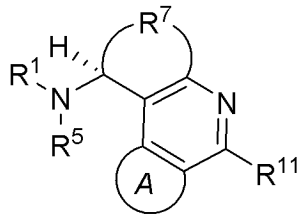
(Ib-2). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-3):



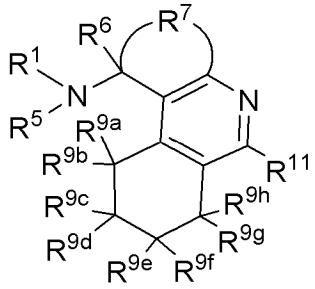
(Ib-3). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-4):



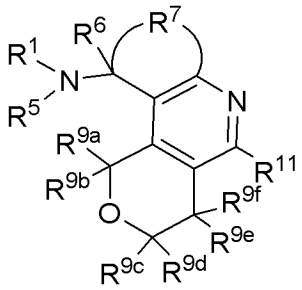
(Ib-4). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-5):



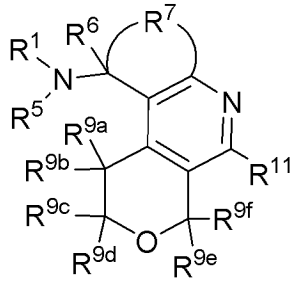
(Ib-5). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-6):



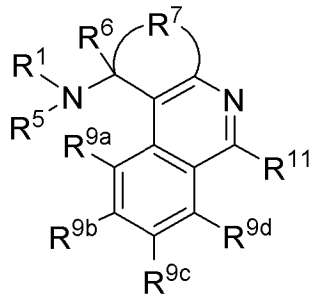
(Ib-6). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-7):



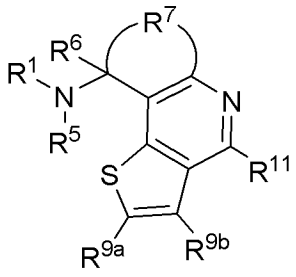
(Ib-7). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-8):



(Ib-8). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-9):

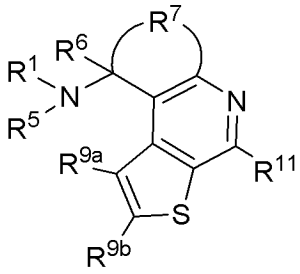


(Ib-9). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-10):

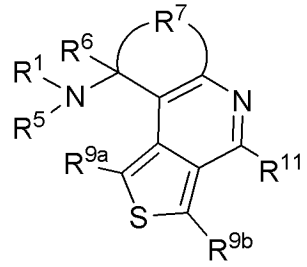


(Ib-10). В некоторых вариантах

осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-11):



(Ib-11). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib-12):



(Ib-12).

В некоторых вариантах осуществления, каждый случай 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_8 циклоалкила, галогена, циано (-CN), -OR^a, необязательно замещенного фенила (таким образом получая, в качестве неограничивающего примера, 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 случай R^a независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или две R^a группы, в комбинации с N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления, каждый случай 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_6 гидроксиалкила, (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, 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 случай R^b независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, или C_3-C_8 циклоалкил, где в R^b алкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, C_1-C_6 алкокси и гетероарила; или заместители на двух соседних атомах углерода объединены с образованием -$O(CH_2)_{1\text{-}3}O$-.

В некоторых вариантах осуществления, каждый случай 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_6 гидроксиалкила,

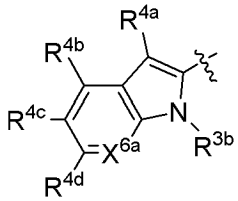
(C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, галогена, -OR^b, -$C(=O)N(R^b)(R^b)$, -$C(=O)OR^b$, -$OC(=O)R^b$, -SR^b, -$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$, и -$N(R^b)S(=O)_2R^b$, где каждый случай R^b независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, или C_3-C_8 циклоалкил, где в R^b алкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, C_1-C_6 алкокси, и гетероарила; или заместители на двух соседних атомах углерода объединены с образованием -$O(CH_2)_{1\text{-}3}O$-.

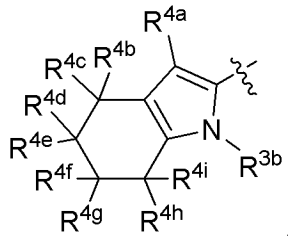
В некоторых вариантах осуществления, алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, гетероарильная, гетероциклильная, арильная или бензильная группа необязательно независимо замещена по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила; C_1-C_6 алкокси; C_1-C_6 галогеналкила; C_1-C_6 галогеналкокси; -NH_2, -$NH(C_1$-C_6 алкила), -$N(C_1$-C_6 алкил)(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 алкил)(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 некоторых вариантах осуществления, гетероарил в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из хинолинила, имидазо[1,2-a]пиридила, пиридила, пиримидила, пиразинила, имидазолила, тиазолила, пиразолила, изоксазолила, 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).

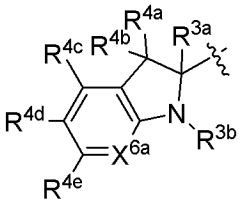
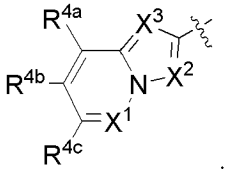
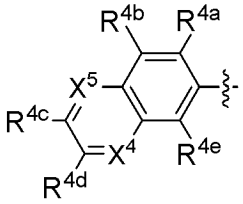
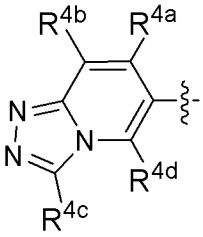
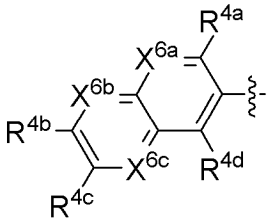
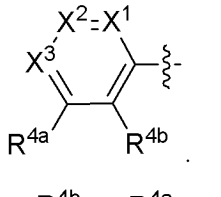
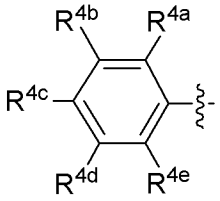
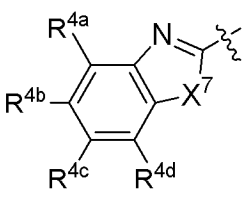
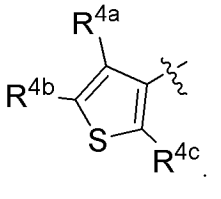
В некоторых вариантах осуществления, гетероциклильная группа в каждом случае независимо выбрана из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1-оксидо-тиоморфолинила, 1,1-диоксидо-тиоморфолинила, оксазолидинила, азетидинила и их соответствующих оксоаналогов (где метиленовая кольцевая группа замещена карбонильной группой).

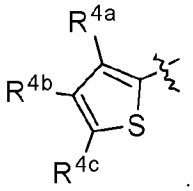
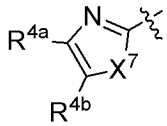
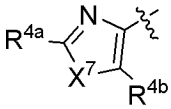
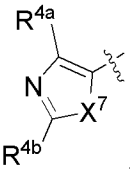
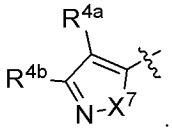
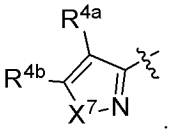
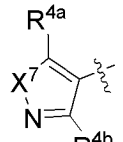
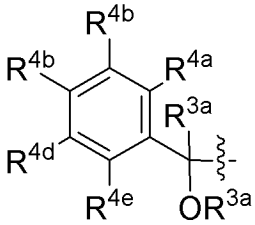
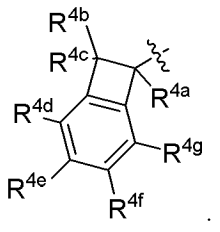
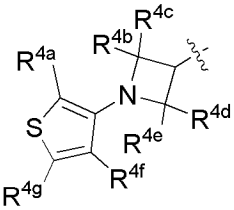
В некоторых вариантах осуществления, аминоацил содержит встречающийся в природе аминоацил или его энантиомер или диастереоизомер, такой как, но не ограниченной ими, глицил, аланил, валинил, лейцил, изолейцил, пролил, серил, треонил, цистеинил, цистинил, метионил, фенилаланил, триптофанил, тирозил, аспартил, глутамил, аспарагил, глутамил, лизил, аргинил и/или гистидил.

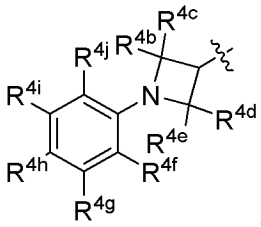
В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой 

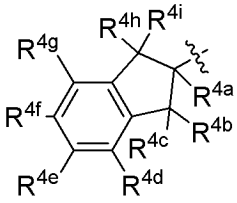
. В

некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

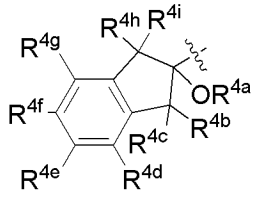
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



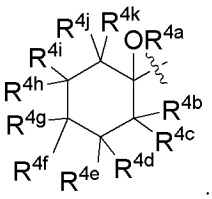
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



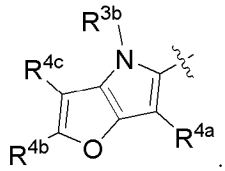
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



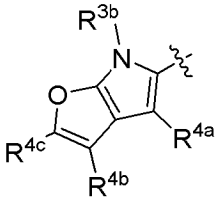
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



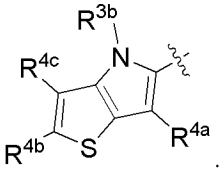
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



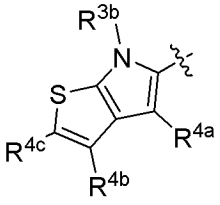
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



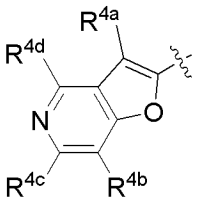
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

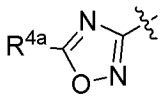


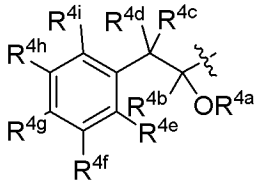
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

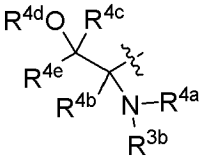


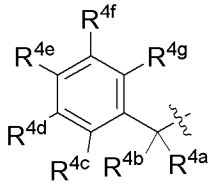
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

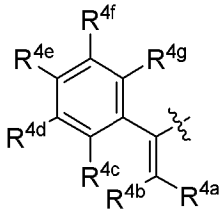

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

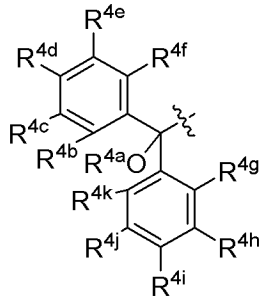

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

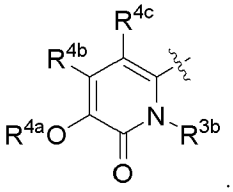

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

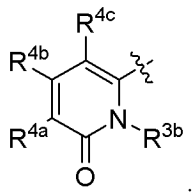

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

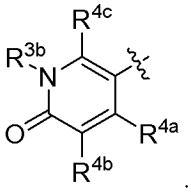

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

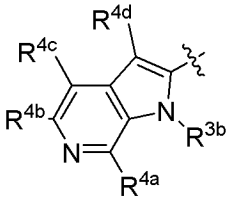

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

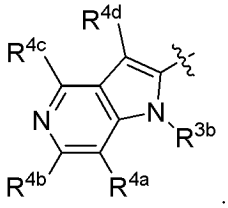

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

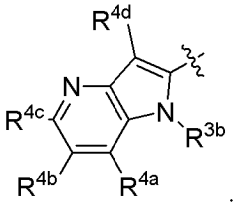

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

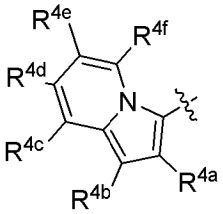

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

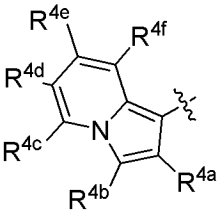

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

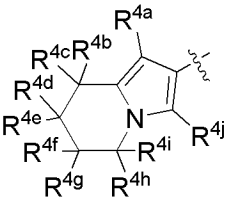

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

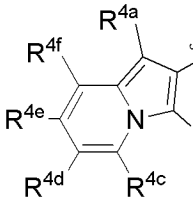

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

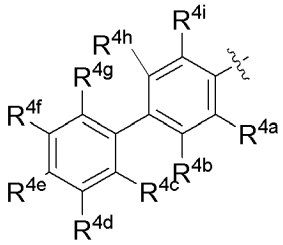

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой


. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

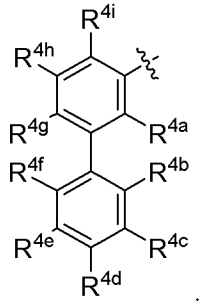

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой


. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

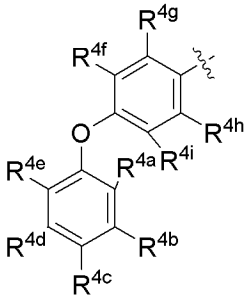

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



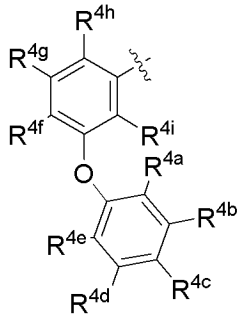
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



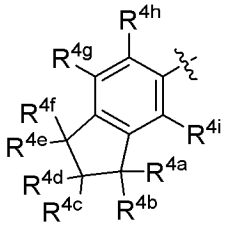
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



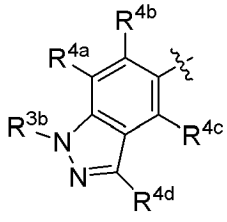
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



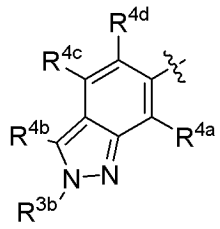
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



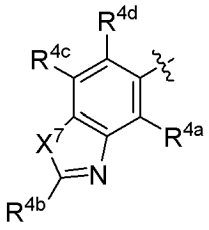
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



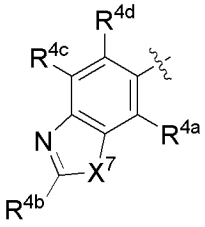
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



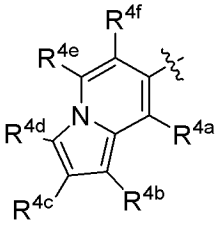
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



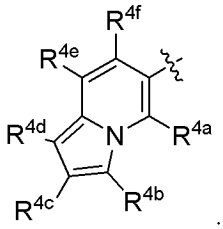
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



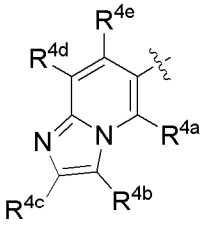
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



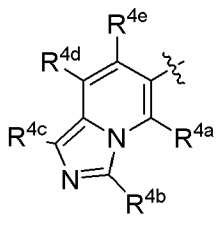
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



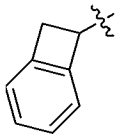
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

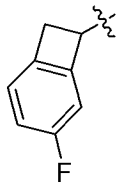
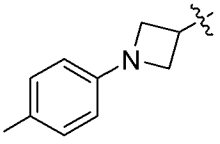
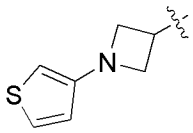
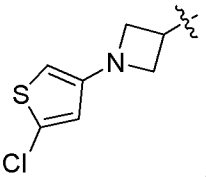
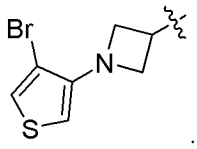
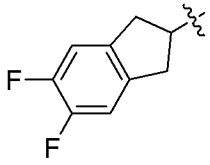
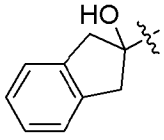
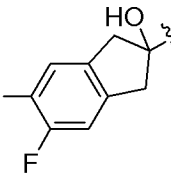
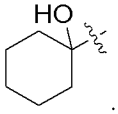
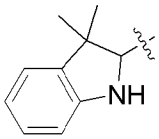


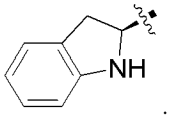
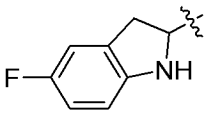
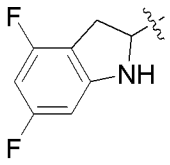
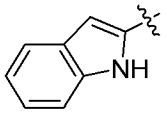
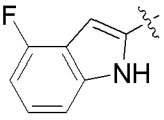
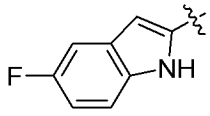
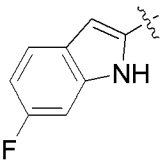
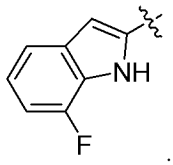
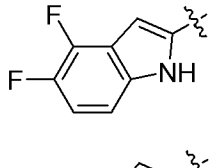
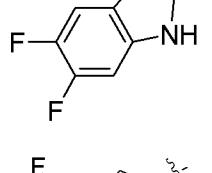
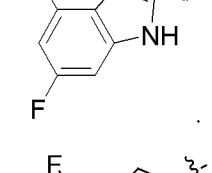
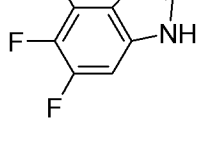
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

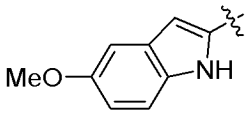


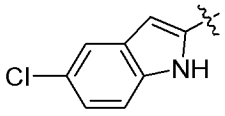
.

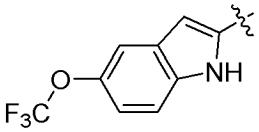
В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В

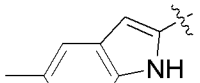
некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2

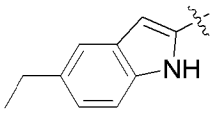
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой . В некоторых вариантах

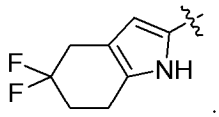
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

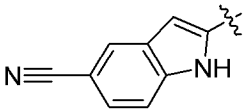
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

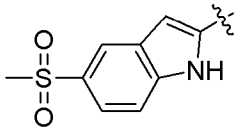
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

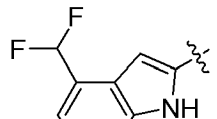
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

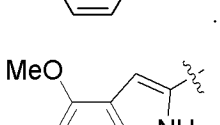
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

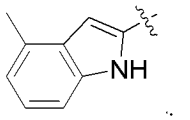
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

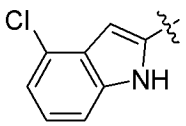
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

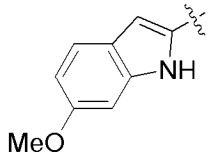
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

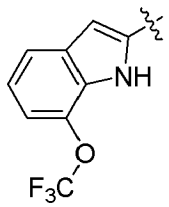
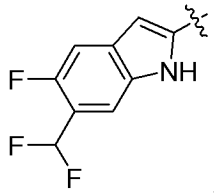
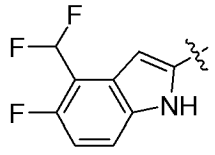
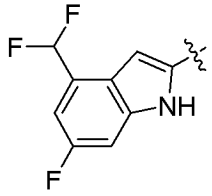
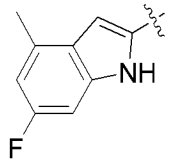
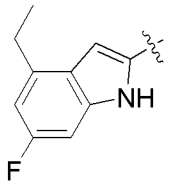
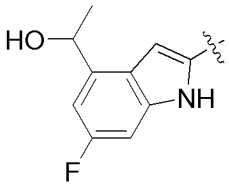
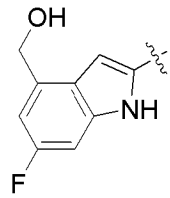
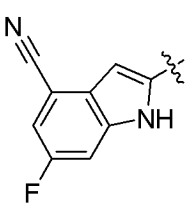
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

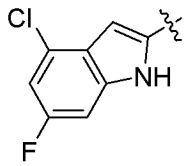
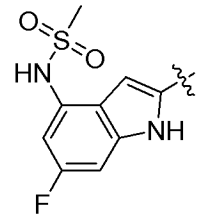
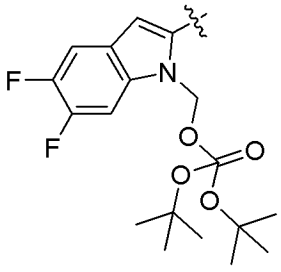
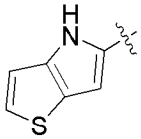
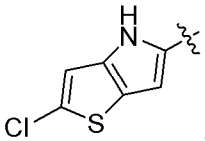
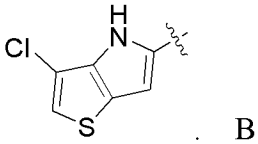
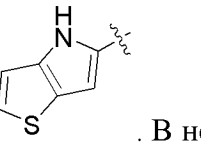
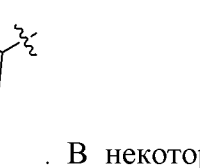
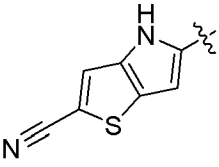
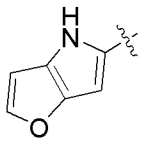
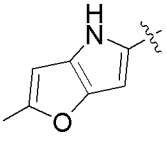
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

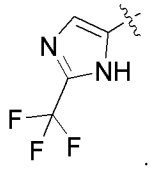
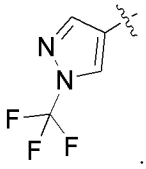
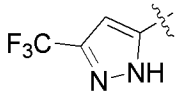
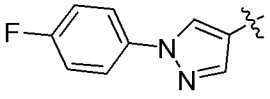
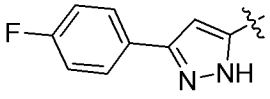
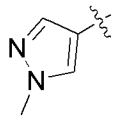
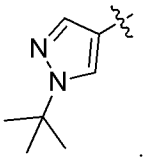
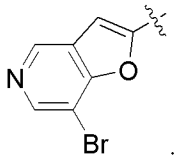
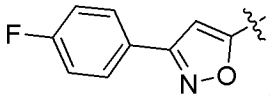
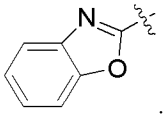
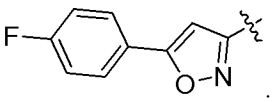
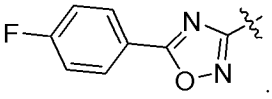
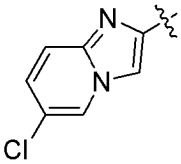
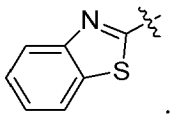
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

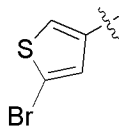
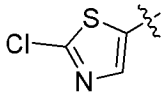
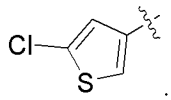
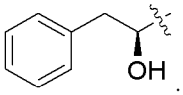
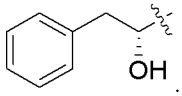
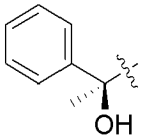
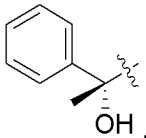
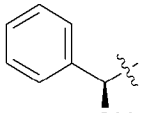
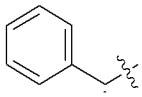
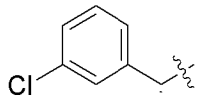
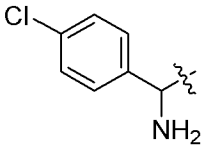
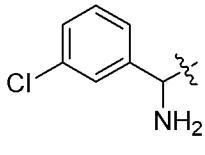
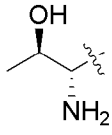
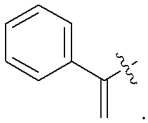
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

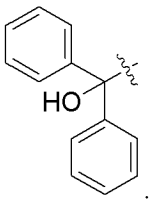
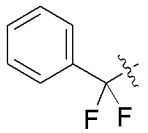
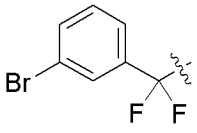
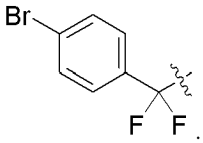
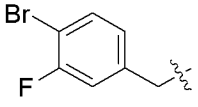
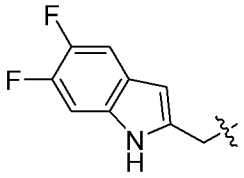
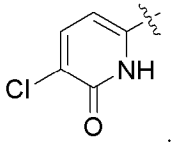
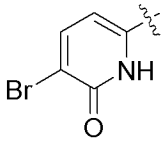
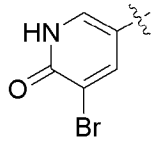
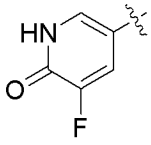
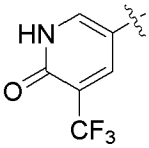
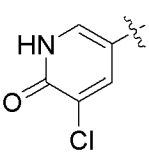
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

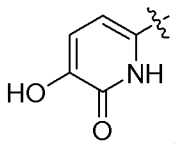
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

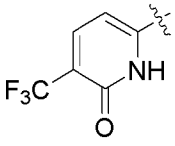
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых

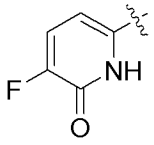
варианты осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  .

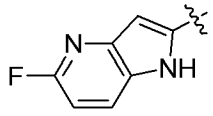
В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  .

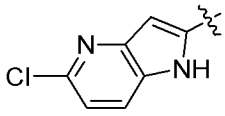
R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой . В некоторых вариантах

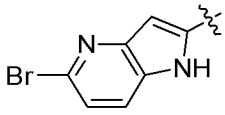
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

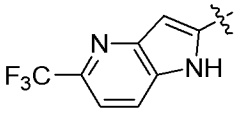
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

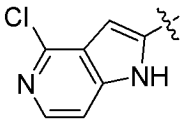
осуществления, R^2 представляет собой  .. В некоторых вариантах

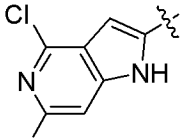
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

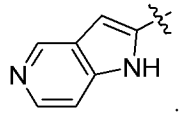
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

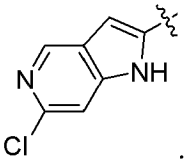
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

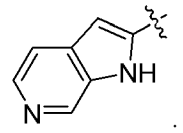
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

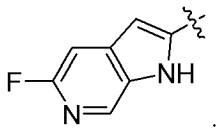
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

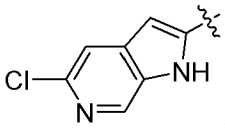
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

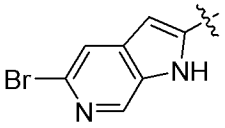
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

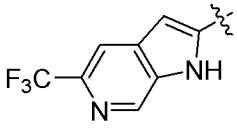
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

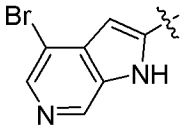
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

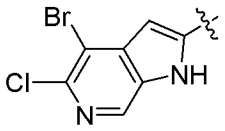
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

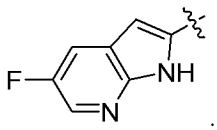
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

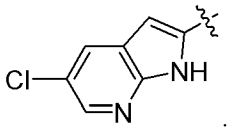
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

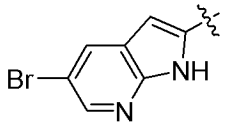
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

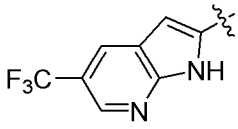
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

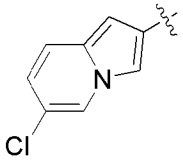
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

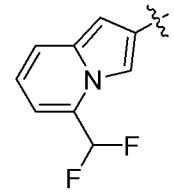
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

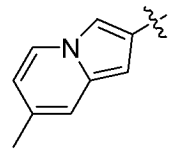
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

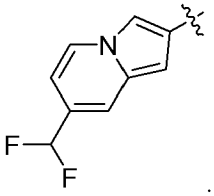
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

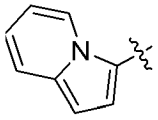
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

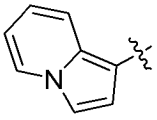
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

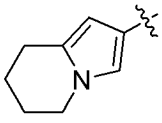
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

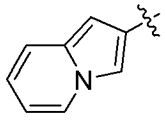
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

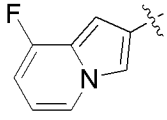
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

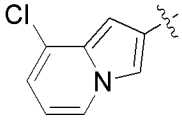
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

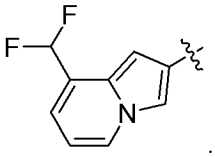
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

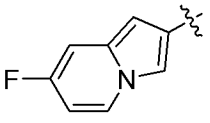
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

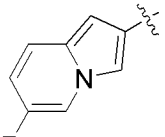
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

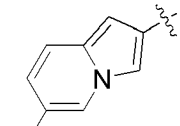
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

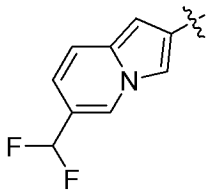
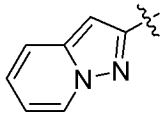
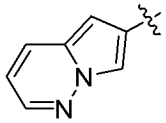
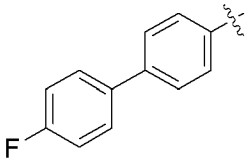
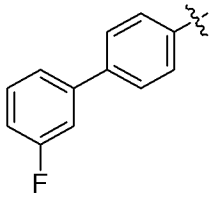
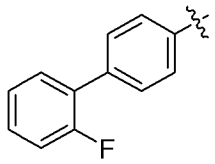
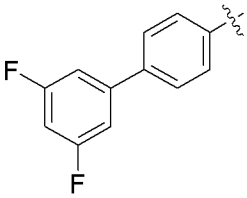
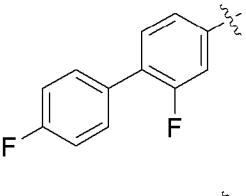
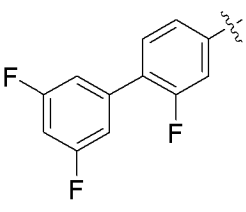
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

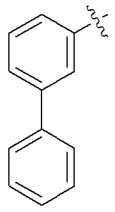
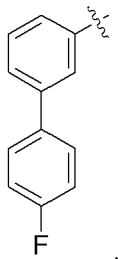
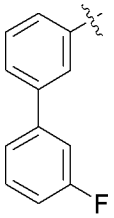
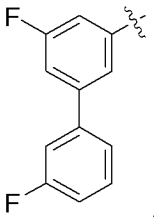
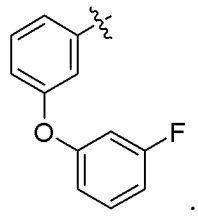
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

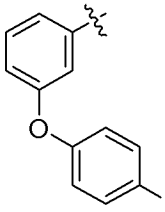
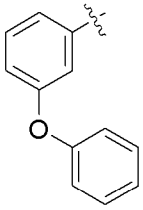
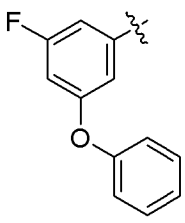
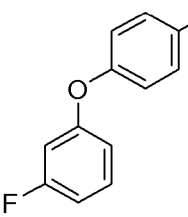
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

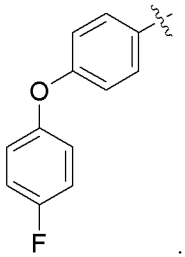
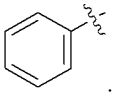
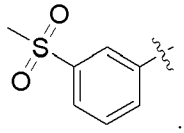
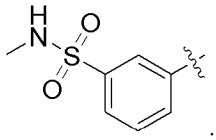
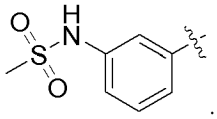
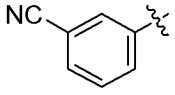
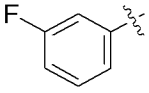
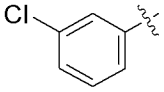
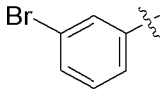
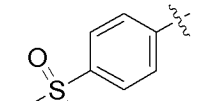
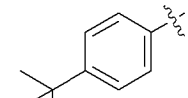
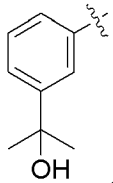
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

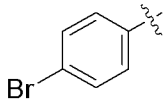
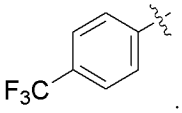
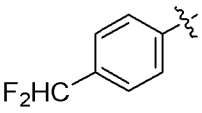
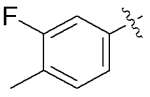
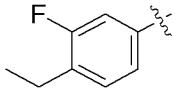
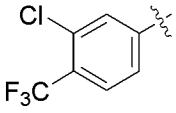
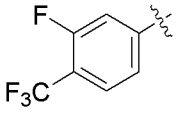
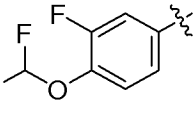
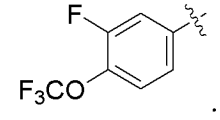
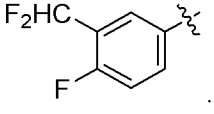
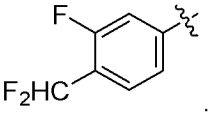
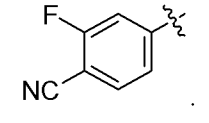
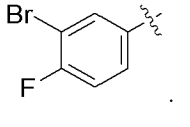
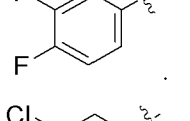
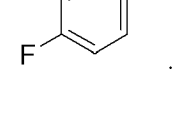
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

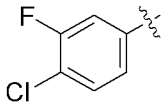
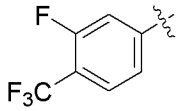
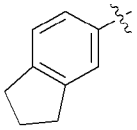
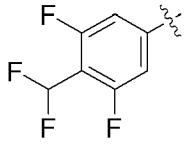
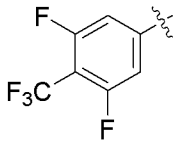
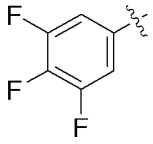
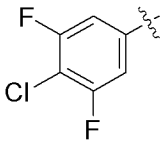
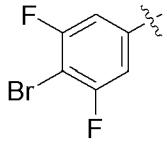
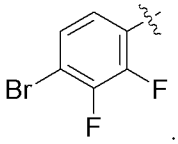
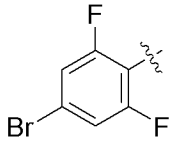
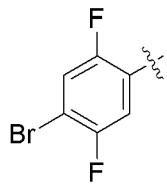
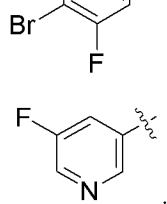
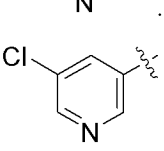
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

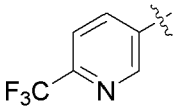
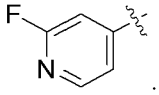
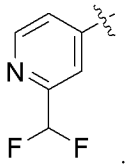
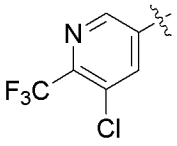
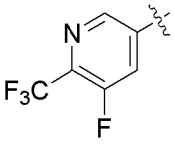
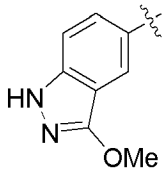
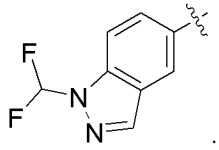
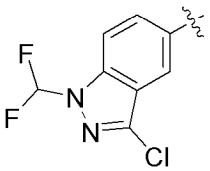
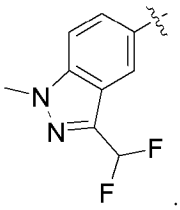
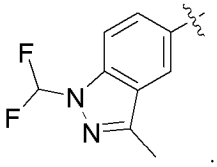
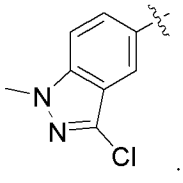
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  .

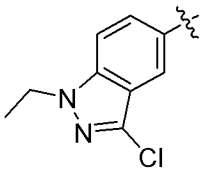
В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  .

осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет

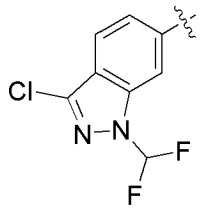
собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  .. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой . В некоторых вариантах

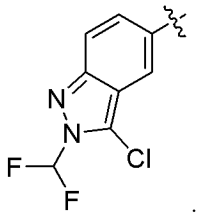
осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



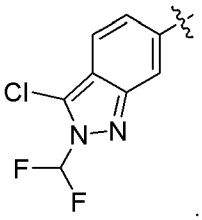
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



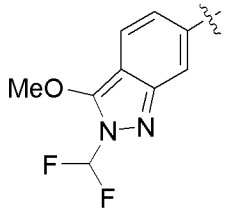
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



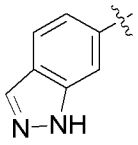
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



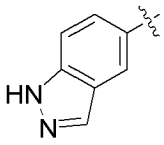
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



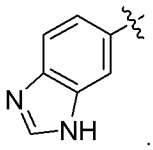
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



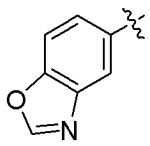
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



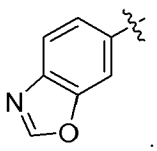
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



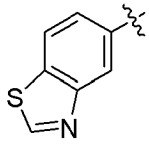
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



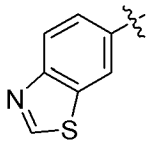
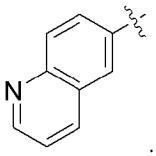
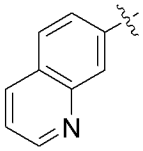
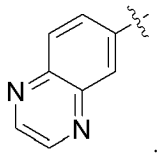
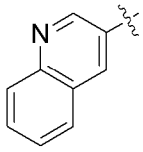
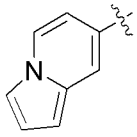
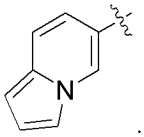
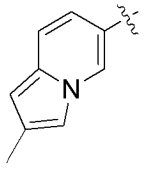
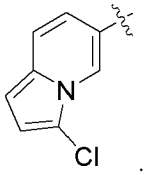
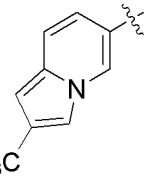
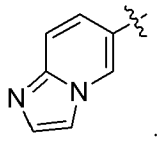
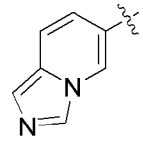
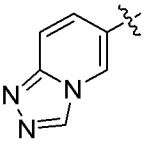
. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет

собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления, R^{3a} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, R^{3a} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления, R^{3b} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, R^{3b} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления, R^5 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, *н*-пропила, циклопропила, *н*-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, изопропилметила, $-(CH_2)_{2-6}OH$, $-(CH_2)_{2-6}O(C_1\text{-}C_6$ алкила), $^{13}CD_3$, необязательно замещенного бензила и необязательно замещенного фенила.

В некоторых вариантах осуществления, R^6 выбран из группы, состоящей из H, D и метила. В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления, p независимо равен 1 или 2, если Q представляет собой -O-, -S-, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-NR^{11}$.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2OCH_2-$, где каждая CH_2 группа необязательно замещена одной или двумя CH_3 группами.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2CH(CH_3)-$ и $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из $-CH_2OCH_2-$, $-CH(CH_3)OCH_2-$, $-CH_2OCH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)OCH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2OCH_2-$, $-CH_2OC(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2OCH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)OC(CH_3)_2-$ и $C(CH_3)_2OC(CH_3)_2-$.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH(CH_3)C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_2CH(CH_3)-$, $CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2CH(CH_3)C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2CH(CH_3)-$ и $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)OCH_2CH_2-$, $-CH_2OCH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2OCH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)OCH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)OCH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2OCH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2OC(CH_3)_2CH_2-$

, -$CH_2OCH_2C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)OCH(CH_3)CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2OCH(CH_3)CH_2$-, -$C(CH_3)_2OCH_2CH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)OC(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2OC(CH_3)_2CH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)OCH_2C(CH_3)_2$-, -$CH_2OCH(CH_3)C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2OCH(CH_3)CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2OC(CH_3)_2CH_2$-, -$C(CH_3)_2OCH_2C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)OC(CH_3)_2CH(CH_3)$-, -$CH_2OC(CH_3)_2C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)OCH(CH_3)C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)OC(CH_3)_2C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2OCH(CH_3)C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2OC(CH_3)_2CH(CH_3)$- и -$C(CH_3)_2OC(CH_3)_2C(CH_3)_2$-.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из -$CH_2CH_2OCH_2$-, -$CH(CH_3)CH_2OCH_2$-, -$CH_2CH(CH_3)OCH_2$-, -$CH_2CH_2OCH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)CH(CH_3)OCH_2$-, -$CH(CH_3)CH_2OCH(CH_3)$-, -$CH_2CH(CH_3)OCH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2CH_2OCH_2$-, -$CH_2C(CH_3)_2OCH_2$-, -$CH_2CH_2OC(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)CH(CH_3)OCH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2CH(CH_3)OCH_2$-, -$C(CH_3)_2CH_2OCH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)C(CH_3)_2OCH_2$-, -$CH_2C(CH_3)_2OCH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)CH_2OC(CH_3)_2$-, -$CH_2CH(CH_3)OC(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2CH(CH_3)OCH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2C(CH_3)_2OCH_2$-, -$C(CH_3)_2CH_2OC(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)C(CH_3)_2OCH(CH_3)$-, -$CH_2C(CH_3)_2OC(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)CH(CH_3)OC(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)C(CH_3)_2OC(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2CH(CH_3)OC(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2C(CH_3)_2OCH(CH_3)$- и -$C(CH_3)_2C(CH_3)_2OC(CH_3)_2$-.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из -$CH_2N(CH_3)CH_2$-, -$CH_2N(CH_3)CH(CH_3)$-, -$CH_2N(CH_3)C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)N(CH_3)CH_2$-, -$CH(CH_3)N(CH_3)CH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)N(CH_3)C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2N(CH_3)CH_2$-, -$C(CH_3)_2N(CH_3)CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2N(CH_3)C(CH_3)_2$-, -$CH_2NHCH_2$-, -$CH_2NHCH(CH_3)$-, -$CH_2NHC(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)NHCH_2$-, -$CH(CH_3)NHCH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)NHC(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2NHCH_2$-, -$C(CH_3)_2NHCH(CH_3)$- и -$C(CH_3)_2NHC(CH_3)_2$-.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из -$CH_2N((C=O)CH_3)CH_2$- и -$CH_2N(CH_2CH_2OH)CH_2$-.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из -$CH_2CH_2CH(OH)$-, -$CH_2CH(OH)CH_2$- и -$CH(OH)CH_2CH_2$-.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из -$CH(OH)OCH_2$-, -$CH_2OCH(OH)$-, -$CH(OCH_3)OCH_2$-, -$CH_2OCH(OCH_3)$-, -$CH(O(C=O)CH(CH_3)_2)OCH_2$-, -$CH_2OCH(O(C=O)CH(CH_3)_2)$-, -$CH(O(C=O)CH(CH_3CH_2)_2)OCH_2$- и -$CH_2OCH(O(C=O)CH(CH_3CH_2)_2)$-.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из -CH_2OCHF-, -CH_2OCF_2-, -$CHFOCH_2$-, -$CHFOCHF$-, -$CHFOCF_2$-, -CF_2OCH_2-, -CF_2OCHF- и -CF_2OCF_2-.

В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой двухвалентную группу, выбранную из группы, состоящей из -$CH_2S(=O)CH_2$- и -$CH_2S(=O)_2CH_2$-.

В некоторых вариантах осуществления, R^8 представляет собой H. В других

вариантах осуществления, R^8 представляет собой метил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой этил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой 1-(2,2,2-трифторэтил). В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой 1-пропил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой изопропил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой циклопропил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой 1-(2-гидрокси)этил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой 1-(2-метокси)этил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой 1-(3-гидрокси)пропил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой 1-(3-метокси)пропил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой триазолилметил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой 2-гидроксиэтил. В еще других вариантах осуществления, R^8 представляет собой 2-аминоэтил.

В некоторых вариантах осуществления, R^{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой метокси. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой этокси. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой метил. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой этил. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой 2-гидроксиэтокси. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой амино. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой метиламино. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой этиламино. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой диметиламино. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой (2-гидроксиэтил)амино. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой (2-аминоэтил)амино. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой триазолил. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой триазолилметокси. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой (N-метилтриазолил)метил. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой триазолилметиламино. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой (N-метилтриазолил)метиламино. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой CN. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой гидроксиметил. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой карбокси. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой аминокарбонил. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой метиламинокарбонил. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой диметиламинокарбонил. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой метилсульфонил. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой пиридилметокси. В еще других вариантах осуществления, R^{11} представляет собой (2-аминоэтил)гидрокси.

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой любое соединение, описанное в настоящем документе, или его соль, сольват, пролекарство,

меченое изотопами соединение, стереоизомер, любую смесь стереоизомеров, таутомер и/или любую смесь таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из таблицы 1, или его соль, сольват, пролекарство, меченое изотопами соединение, стереоизомер, любую смесь стереоизомеров, таутомер и/или любую смесь таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой:

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-

ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,3,3-триметилиндолин-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид;

N-(3-ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-

метилхинолин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(3-ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид;

N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-

метил-4-(трифторметил)бензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-

фтор-N-метилбензамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

3-фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

3-фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

N-(8-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид;

2-(3-хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-

1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-

(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-

ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-

(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-

c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-

фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид;

1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-

N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-

метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-

фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-

(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил)фосфат;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-

метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид;

4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-(4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-

(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид;

2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-

метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-

пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид; и

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-13C-d3)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

или его соль, сольват, пролекарство, меченое изотопами соединение, стереоизомер, любую смесь стереоизомеров, таутомер и/или любую смесь таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой:

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

(S)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(S)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(R)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(S)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(R)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2S)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2S)-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид;

(R)-N-(3-ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(3-ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(3-ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(3-ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8дДифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(S)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3-фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-3-фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-3-фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-3-фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-N-(8-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид;

2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метилацетамид;

2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(2R)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2R)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2R)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2R)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

(S)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(R)-2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(S)-2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(R)-2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

(S)-N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(R)-1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид;

(1S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1S,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1S,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1R,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1R,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4R)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4S)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4R)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4S)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(1S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1S,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1S,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1R,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1R,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((R)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(R)-1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(S)-7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил)фосфат;

(R)-ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил)фосфат;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид;

(S)-4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1S,4S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1S,4R)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1R)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1R,4S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1R,4R)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

(R)-1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

2-хлор-N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S,R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S,S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

2-хлор-N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R,R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R,S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

(R)-1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R, S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид;

(R)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид;

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-2-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-13C-d3)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид; и

(R)-2-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-13C-d3)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

или его соль, сольват, пролекарство, меченое изотопами соединение, стереоизомер, любую смесь стереоизомеров, таутомер и/или любую смесь 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 некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в оптически активных или рацемических формах. Описанные в настоящем документе соединения охватывают рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, которые обладают описанными в настоящем документе терапевтически полезными свойствами. 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, представленное в настоящем документе рацемической формулой, дополнительно представляет собой любой из двух энантиомеров или любые их смеси, или, в случае присутствия двух или нескольких хиральных центров, все

диастереомеры или любые их смеси.

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

Соединения, описанные в настоящем документе, также включают меченые изотопами соединения, в которых один или несколько атомов заменены атомом, имеющим такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в описанные в настоящем документе соединения, включают, и не ограничены 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 некоторых вариантах осуществления, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает большую химическую стабильность. Соединения, меченные изотопами, получают любым подходящим способом или процессами с использованием соответствующего реагента, меченного изотопами, вместо используемого немеченого реагента.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, метят другими способами, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных групп, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Во всех вариантах осуществления, представленных в настоящем документе, примеры подходящих необязательных заместителей не предназначены для ограничения объема заявленного описания. Соединения по настоящему изобретению могут содержать любые заместители или комбинации заместителей, предложенных в настоящем документе.

Соли

Описанные в настоящем документе соединения могут образовывать соли с кислотами или основаниями, и такие соли включены в настоящее изобретение. Термин «соли» включает аддитивные соли свободных кислот или оснований, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые обладают профилями токсичности в диапазоне, обеспечивающем применение в фармацевтике. В некоторых вариантах осуществления, соли представляют собой фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически неприемлемые соли могут, тем не менее, обладать такими свойствами, как высокая кристалличность, которые могут быть полезны в практике настоящего изобретения, например, в процессе синтеза, очистки или приготовления соединений, используемых в способах по изобретению.

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, карбоновую, серную и фосфорную

кислоты (включая гидрофосфат и дигидрофосфат). Соответствующие органические кислоты могут быть выбраны из классов органических кислот алифатических, циклоалифатических, ароматических, аралифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых 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 памовую), метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, пантотеновую, сульфаниловую, 2-гидроксиэтансульфоновую, трифторметансульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексиламиносульфоновую, стеариновую, альгиновую, β-гидроксимасляную, салициловую, галактаровую, галактуроновую кислоту, глицерофосфоновую кислоты и сахарин (*например*, сахаринат, сахарат). Соли могут состоять из доли одного, одного или более чем одного молярного эквивалента кислоты или основания по отношению к любому соединению по описанию.

Подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединений по описанию 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 взаимодействием, например, соответствующей кислоты или основания с соединением.

Комбинированные терапии

В одном аспекте, соединения по описанию применимы в способах по описанию в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, применимыми для лечения, облегчения и/или профилактики инфекций HBV и/или HDV. Эти дополнительные агенты могут включать соединения или композиции, указанные в настоящем документе, или соединения (*например*, коммерчески доступные соединения), о которых известно, что они лечат, предотвращают или уменьшают симптомы инфекции HBV и/или HDV.

Неограничивающие примеры одного или нескольких дополнительных агентов, полезных для лечения, облегчения и/или профилактики инфекций HBV и/или HDV, включают: (a) ингибиторы обратной транскриптазы; (b) ингибиторы капсида; (c) ингибиторы образования кзкДНК; (d) дестабилизаторы РНК; (e) олигомерные нуклеотиды, таргетирующие геном HBV; (f) иммуностимуляторы, такие как ингибиторы контрольных точек (*например*, ингибиторы PD-L1); (g) конъюгаты GalNAc-миРНК, таргетирующие транскрипт гена HBV; и (h) терапевтическую вакцину.

(a) Ингибиторы обратной транскриптазы

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратной транскриптазы представляет собой ингибитор обратной транскриптазы (NARTI или NRTI). В других вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы представляет собой аналог нуклеотидного ингибитора обратной транскриптазы (NtARTI или NtRTI).

Известные ингибиторы обратной транскриптазы включают, но не ограничены ими, энтекавир, клевудин, телбивудин, ламивудин, адефовир и тенофовир, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид, адефовир диповоксил, (1R,2R,3R,5R)-3-(6-амино-9H-9-пуринил)-2-фтор-5-(гидроксиметил)-4-метиленциклопентан-1-ол (описан в патенте США № 8,816,074, полностью включенном в настоящее описание посредством ссылки), эмтрицитабин, абакавир, элвуцитабин, ганцикловир, лобукавир, фамцикловир, пенцикловир и амдоксовир.

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы дополнительно 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 дополнительно включают, но не ограничены ими, ковалентно связанные фосфорамидатные или фосфонамидатные группы вышеупомянутых ингибиторов обратной транскриптазы, или как описано, например, в патенте США № 8,816,074, публикациях патентной заявки США № US 2011/0245484 A1 и US 2008/0286230A1, которые полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

Описанные ингибиторы обратной транскриптазы дополнительно включают, но не ограничены ими, аналоги нуклеотидов, 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,3R,4R,5R)-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 фосфонамидатную группу, такие как, например, тенофовир алафенамид, а также соединения, описанные в публикации патентной заявки США № US 2008/0286230 A1, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Способы получения активного стереоселективного фосфорамидата или фосфонамидата, описаны, например, в патенте США № 8,816,074, а также в публикациях патентных заявок США № US 2011/0245484 A1 и US 2008/0286230 A1, все из которых полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

(b) ***Ингибиторы капсида***

Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор капсида» включает соединения, которые способны ингибировать экспрессию и/или функцию капсидного белка прямо или косвенно. Например, ингибитор капсида может включать, но не ограничен ими, любое соединение, которое ингибирует сборку капсида, индуцирует образование некапсидных полимеров, способствует избыточной сборке капсида или неправильной сборке капсида, влияет на стабилизацию капсида и/или ингибирует инкапсидирование РНК (пгРНК). Ингибиторы капсида также включают любое соединение, которое ингибирует функцию капсида в последующих событиях в процессе репликации (*например*, синтезе вирусной ДНК, транспорт релаксированной кольцевой ДНК (ркДНК) в ядре, образовании ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), созревании, почковании и/или высвобождении вируса и подобных). Например, в некоторых вариантах осуществления, ингибитор заметно ингибирует уровень экспрессии или биологическую активность капсидного белка, что измеряется, *например*, с использованием анализа, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ингибирует уровень ркДНК и последующих продуктов жизненного цикла вируса по меньшей мере на 5% по меньшей мере на 10% по меньшей мере на 20% по меньшей мере на 50% по меньшей мере на 75% или по меньшей мере на 90%.

Описанные ингибиторы капсида включают, но не ограничены ими, соединения, описанные в публикациях международных патентных заявок №№ WO 2013006394, WO 2014106019 и WO 2014089296, все из которых полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

Описанные ингибиторы капсида также включают, но не ограничены ими, следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты: Bay-41-4109 (см. публикацию международной патентной заявки № WO 2013144129), AT-61 (см. публикацию 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 полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

Кроме того, описанные ингибиторы капсида включают, но не ограничены ими, такие, которые в целом и конкретно описаны в публикациях патентных заявок США №№ US 2015/0225355, US 2015/0132258, US 2016/0083383, US 2016/0052921, US 2019/0225593, и публикациях международных патентных заявок №№ 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, WO 2018052967, WO 2018172852, WO 2020023710 и полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки.

(c) *Ингибиторы образования кзкДНК*

Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (кзкДНК) образуется в ядре клетки из вирусной ркДНК и служит матрицей для транскрипции вирусных мРНК. Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор образования кзкДНК» включает соединения, которые способны ингибировать образование и/или стабильность кзкДНК прямо или косвенно. Например, ингибитор образования кзкДНК может включать, но не ограничен ими, любое соединение, которое ингибирует разборку капсида, проникновение ркДНК в ядро и/или превращение ркДНК в кзкДНК. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор заметно ингибирует образование и/или стабильность кзкДНК, по данным, *например*, анализа, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ингибирует образование и/или стабильность кзкДНК по меньшей мере на 5% по меньшей мере на 10% по меньшей мере на 20% по меньшей мере на 50% по меньшей мере на 75% или по меньшей мере на 90%.

Описанные ингибиторы образования кзкДНК включают, но не ограничены ими, соединения, описанные в публикации международной заявки на патент № WO 2013130703, и полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Кроме того, описанные ингибиторы образования кзкДНК включают, но не ограничены ими, такие, которые в целом и конкретно описаны в публикации заявки на патент США № US 2015/0038515 A1, и полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

(d) ***Дестабилизатор РНК***

Используемый в настоящем документе 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 уменьшает количество транскриптов РНК, кодирующих один или несколько из следующих белков HBV: поверхностный антиген, коровый белок, РНК полимеразу и е антиген. В некоторых вариантах осуществления, дестабилизатор РНК снижает общее количество РНК HBV в культуре клеток млекопитающих или у живого человека по меньшей мере на 5% по меньшей мере на 10% по меньшей мере на 20% по меньшей мере на 50% по меньшей мере на 75% или по меньшей мере 90%.

Описанные дестабилизаторы РНК включают соединения, описанные в патенте США № 8,921,381, а также соединения, описанные в публикациях патентных заявок США №№ US 2015/0087659 и US 2013/0303552, все из которых полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

Кроме того, описанные дестабилизаторы РНК включают, но не ограничены ими, такие, которые в общем и конкретно описаны в публикациях международных патентных 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 полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

(e) ***Олигомерные нуклеотиды, таргетирующие геном*** **HBV**

Описанные олигомерные нуклеотиды, таргетирующие геном HBV, 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 полностью включены в настоящий документ посредством ссылки).

В некоторых вариантах осуществления, олигомерные нуклеотиды могут быть предназначены для таргетирования одного или нескольких генов и/или транскриптов генома HBV. Олигомерные нуклеотиды, таргетирующие геном HBV, также включают, но не ограничены ими, выделенные двухцепочечные молекулы миРНК, каждая из которых включает смысловую цепь и антисмысловую цепь, гибридизованную со смысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления, миРНК таргетирует один или несколько генов и/или транскриптов генома HBV.

(f) ***Иммуностимуляторы***

Ингибиторы контрольных точек

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*, стимулируют или ингибируют активность иммунной системы). Например, некоторые ингибиторы контрольных точек блокируют ингибиторные молекулы 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 ингибировать экспрессию и/или функцию белка-лиганда программируемой смерти 1 (PD-L1) прямо или косвенно. 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 звена иммунной системы во время беременности, трансплантации тканевых аллотрансплантатов, аутоиммунных заболеваний и гепатита. PD-L1 связывается со своим рецептором, молекулой ингибиторной контрольной точки PD-1 (которая обнаруживается на активированных Т-клетках, В-клетках и миелоидных клетках), чтобы модулировать активацию или ингибирование адаптивного звена иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 ингибирует экспрессию и/или функцию PD-L1 по меньшей мере на 5% по меньшей мере на 10% по меньшей мере на 20% по меньшей мере на 50% по меньшей мере на 75% или по меньшей мере на 90%.

Описанные ингибиторы PD-L1 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 полностью включены в настоящий документ

посредством ссылки.

(g) ***Конъюгаты*** **GalNAc-*миРНК, таргетирующие транскрипт гена* HBV**

«GalNAc» представляет собой сокращение для N-ацетилгалактозамина, и «миРНК» представляет собой сокращение для малых интерферирующих РНК. миРНК, таргетирующая транскрипт гена HBV, ковалентно связана с GalNAc в конъюгате GalNAc-миРНК, используемом в практике настоящего описания. Не желая быть связанным теорией, полагают, что GalNAc связывается с асиалогликопротеиновыми рецепторами на гепатоцитах, тем самым облегчая таргетирование миРНК на гепатоциты, инфицированные HBV. миРНК проникают в инфицированные гепатоциты и стимулируют разрушение транскриптов гена HBV посредством явления РНК интерференции.

Примеры конъюгатов GalNAc-миРНК, которые можно использовать на практике этого аспекта настоящего описания, приведены в опубликованной международной заявке PCT/CA2017/050447 (публикации заявки PCT № WO/2017/177326, опубликованной 19 октября 2017 г.), которая настоящим полностью включена посредством ссылки.

(h) ***Терапевтические вакцины***

В некоторых вариантах осуществления, введение терапевтической вакцины полезно в практике настоящего описания для лечения вирусного заболевания у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, вирусное заболевание представляет собой вирус гепатита. В некоторых вариантах осуществления, вирус гепатита представляет собой по меньшей мере один вирус, выбранный из группы, состоящей из вируса гепатита B (HBV) и вируса гепатита D (HDV). В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек.

Синергетический эффект может быть рассчитан, например, с использованием подходящих способов, таких как, например, уравнение Sigmoid-E_{max} (Holford & Scheiner, 1981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453), уравнение аддитивности Loewe (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 настоящего документа, может быть применено к экспериментальным данным для построения соответствующего графика, помогающего оценить эффекты комбинации лекарственных средств. Соответствующие графики, связанные с уравнениями, упоминаемыми в других местах настоящего документа, представляют собой кривую концентрации-эффекта, кривую изоболограммы и кривую комбинированного индекса, соответственно.

Синтез

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способы получения соединений по настоящему изобретению. Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с изложенными в настоящем документе процедурами из коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных в литературе, или легко получаемых промежуточных соединений с использованием стандартных синтетических способов и процедур, известных специалистам в данной области техники.

Стандартные способы и процедуры синтеза для получения органических молекул и трансформаций и манипуляций с функциональными группами могут быть легко получены из соответствующей научной литературы или из стандартных учебников в этой области техники.

Следует понимать, что если даны типовые или предпочтительные условия процесса (*т.е.* температура реакции, время, молярное соотношение реагентов, растворителей, давление и так далее), другие условия процесса также могут быть использованы, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия может определить специалист в данной области техники с помощью обычных процедур оптимизации. Специалисты в области органического синтеза поймут, что природа и порядок представленных стадий синтеза могут варьироваться с целью оптимизации образования описанных в настоящем документе соединений.

Процессы, описанные в настоящем документе, можно контролировать в соответствии с 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), масс-спектрометрия или хроматография, такая как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ), гель-проникающая хроматография (ГПХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

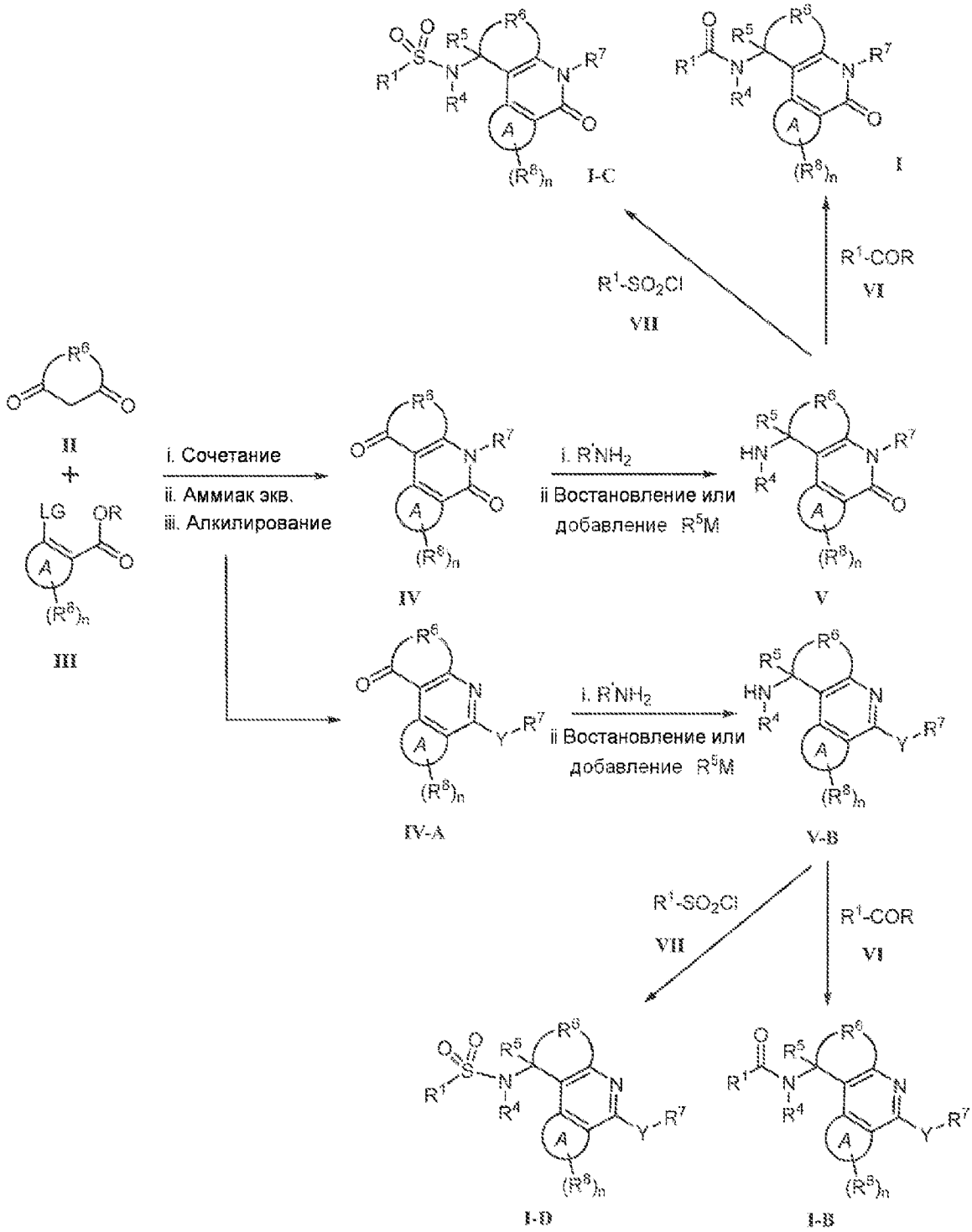


Схема 1

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

Реакции или процессы, описанные в настоящем документе, могут быть осуществлены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны

специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители обычно по существу не вступают в реакцию с реагентами, промежуточными продуктами и/или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции, *т.е.* температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции, можно выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Соединение формулы (I) может быть получено из коммерчески доступных или ранее задокументированных исходных материалов, например, в соответствии со способами синтеза, представленными на Схеме 1.

Би- или трициклические кетоны **IV** могут быть получены из 1,3-дикетонов **II** и производных карбоновых кислот **III** реакцией сочетания (когда LG в **III** является подходящей уходящей группой, в неограничивающих примерах, галогеном, трифлатом, тозилатом, мезилатом и так далее) в присутствии металлического катализатора, такого как, но не ограничиваясь им, йодид меди, или конденсацией альдольного типа (когда **III** представляет собой β-кетокислоту или β-кетоэфир), с последующей реакцией образовавшихся промежуточных продуктов, либо выделенных, либо in situ, с аммиаком или аминами и затем, необязательно, алкилированием. В последнем случае, O-алкилирование дает кетон **IV-A**. Кетоны **IV** и **IV-A** конденсируют с аминами, и полученные промежуточные имины подвергают реакции с восстанавливающим агентом, таким как, но не ограниченным ими, боргидрид натрия, или нуклеофилами на основе углерода, такими как, но не ограничиваясь ими, реактив Гриньяра или алкил/ариллитиевый реагент с получением аминов **V** или **V-B**. В некоторых вариантах осуществления, первичный амин $R'NH_2$ может содержать хиральный центр, который может быть рацемическим, скалемическим или энантиочистым, и его можно использовать для влияния на стереохимический результат восстановления имина или добавления нуклеофила на основе углерода. Полученный вторичный амин можно подвергнуть дальнейшей реакции с альдегидом и восстанавливающим агентом, таким как, но не ограничиваясь ими, триацетоксиборгидрид натрия, и группу R' можно удалить, чтобы получить **V** или **V-B**. Альтернативно, **IV** и **IV-A** могут реагировать с первичным сульфинамидом с образованием сульфинимина, который впоследствии реагирует с восстанавливающим агентом, таким как, но не ограниченным ими, боргидрид натрия, или углеродсодержащим нуклеофилом, таким как, но не ограниченным ими, реактив Гриньяра или алкил/ариллитий. В некоторых вариантах осуществления, первичный сульфинамид может быть рацемическим, скалемическим или энантиочистым, и его можно использовать для влияния на стереохимический результат восстановления сульфинимина. Полученный вторичный сульфинамид может быть дополнительно функционализирован электрофилом, таким как, но не ограничиваясь им, алкилгалогенид, в присутствии основания, такого как, но не ограниченного им, гидрид натрия, и сульфинамидная группа может быть удалена с

получением **V** или **V-B**. Функционализация **V** или **V-B** различными электрофилами, например активированным производным карбоновой кислоты **VI** или сульфонилхлоридом **VII**, дает, соответственно, **I**, **I-B**, **I-C** или **I-D**.

Протоколы, включенные в настоящее описание в другом месте, иллюстрируют синтез типовых соединений по настоящему изобретению. Аналогичные соединения могут быть синтезированы способом, аналогичным приведенным в качестве примеров, с использованием соответствующим образом замещенных промежуточных соединений и реагентов.

Способы

В изобретении предложен способ лечения, улучшения и/или предотвращения инфицирования вирусом гепатита у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, инфекция включает инфекцию вирусом гепатита B (HBV). В других вариантах осуществления, инфекция включает инфекцию вирусом гепатита D (HDV). В других вариантах осуществления, инфекция включает инфекцию HBV и инфекцию HDV. В еще других вариантах осуществления, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по описанию. В еще других вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение по описанию является единственным противовирусным агентом, вводимым субъекту. В других вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение вводят субъекту в виде фармацевтически приемлемой композиции. В еще других вариантах осуществления, субъекту дополнительно вводят по меньшей мере один дополнительный агент, полезный для лечения, облегчения и/или профилактики инфекции гепатита. В 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 кзкДНК; дестабилизатора РНК; олигомерного нуклеотида, таргетирующего геном HBV; иммуностимулятора, такого как ингибитор контрольной точки (*например*, ингибитор PD-L1); конъюгата GalNAc-миРНК, таргетирующего транскрипт гена HBV; и терапевтической вакцины. В еще других вариантах осуществления, субъекту совместно вводят 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 составляют совместно.

В описании дополнительно предложен способ ингибирования экспрессии и/или функции вирусного капсидного белка прямо или косвенно у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по описанию. В других вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение вводят субъекту в виде фармацевтически приемлемой композиции. В еще других вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение по описанию является единственным противовирусным агентом, вводимым субъекту. В еще других вариантах осуществления,

субъекту дополнительно вводят по меньшей мере один дополнительный агент, используемый для лечения, облегчения и/или профилактики инфекции HBV. В 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 кзкДНК; дестабилизатора РНК; олигомерного нуклеотида, таргетирующего геном HBV; иммуностимулятора, такого как ингибитор контрольной точки (*например*, ингибитор PD-L1); конъюгата GalNAc-миРНК, таргетирующего транскрипт гена HBV; и терапевтической вакцины. В еще других вариантах осуществления, субъекту совместно вводят 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 составляют совместно.

В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой млекопитающее. В других вариантах осуществления, млекопитающим является человек.

Фармацевтические композиции и составы

В описании предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение по описанию или его соль или сольват, которые можно использовать для практического применения способов по описанию. Такая фармацевтическая композиция может состоять по меньшей мере из одного соединения по описанию или его соли или сольвата, в форме, подходящей для введения субъекту, или фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере одно соединение по описанию или его соль или сольват, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, один или несколько дополнительных ингредиентов или любые их комбинации. По меньшей мере, одно соединение по описанию может присутствовать в фармацевтической композиции в форме физиологически приемлемой соли, например, в комбинации с физиологически приемлемым катионом или анионом, как это хорошо известно в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, используемые для осуществления способа по описанию, можно вводить для доставки дозы от 1 нг/кг/день до 100 мг/кг/день. В других вариантах осуществления, фармацевтические композиции, используемые 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 описанию будут варьироваться в зависимости от личности, размера и состояния субъекта, подвергающегося лечению, а также в зависимости от пути, которым вводят композицию. Например, композиция может содержать от 0,1% до 100% (масс./масс.) активного ингредиента.

Фармацевтические композиции, которые можно использовать в способах по описанию, могут быть соответствующим образом разработаны для назального,

ингаляционного, перорального, ректального, вагинального, плеврального, перитонеального, парентерального, местного, трансдермального, легочного, интраназального, буккального, офтальмологического, эпидурального, интратекального, внутривенного или другого пути введения. Композицию, используемую в способах по описанию, можно вводить непосредственно в головной мозг, ствол головного мозга или любую другую часть центральной нервной системы млекопитающего или птицы. Другие рассматриваемые составы включают спроецированные 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 описанию являются частью фармацевтической матрицы, что позволяет манипулировать нерастворимыми материалами и улучшать их биодоступность, разрабатывать продукты с контролируемым или замедленным высвобождением и создавать гомогенные композиции. Например, фармацевтическая матрица может быть получена с использованием экструзии горячего расплава, твердых растворов, твердых дисперсий, технологий уменьшения размера, молекулярных комплексов (*например*, циклодекстринов и других), микрочастиц и процессов покрытия частиц и составов. В таких процессах могут использоваться аморфные или кристаллические фазы.

Способ(ы) введения будет очевидны специалисту в данной области техники и будут зависеть от любого количества факторов, включая тип и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, тип и возраст ветеринарного пациента или пациента-человека, проходящего лечение, и подобных.

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

Используемый в настоящем документе термин «стандартная доза» представляет собой дискретное количество фармацевтической композиции, содержащее заданное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозе активного ингредиента, которая будет введена субъекту, или подходящей части такой дозы, такой как, например, половина или одна треть такой дозы. Стандартная дозированная форма может быть предназначена для однократной суточной дозы или одной из многократных суточных доз (*например*, примерно от 1 до 4 или более раз в день). При использовании нескольких суточных доз, стандартная дозированная форма может быть одинаковой или разной для каждой дозы.

Хотя описания фармацевтических композиций, представленные в настоящем

документе, в основном относятся к фармацевтическим композициям, подходящим для этического введения людям, специалисту в данной области техники должно быть понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, пригодных для введения человеку, с целью сделать композиции пригодными для введения различным животным хорошо изучена, и специалист в области ветеринарной фармакологии может спроектировать и осуществить такую модификацию с помощью простого, если вообще возможно, экспериментирования. Субъекты, которым предполагается введение фармацевтических композиций по описанию, 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 некоторых вариантах осуществления, композиции по описанию составлены с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции по описанию содержат терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по описанию и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители, которые можно использовать, включают, но не ограничены ими, глицерин, воду, солевой раствор, этанол, рекомбинантный альбумин человека (*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).

Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные), рекомбинантный альбумин человека, солюбилизированные желатины, их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, поддерживая требуемый размер частиц в случае диспергирования и используя поверхностно-активные вещества. Профилактика действия микроорганизмов может быть достигнута различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и подобными. Во многих случаях, в состав включают изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть вызвано включением в композицию агента, замедляющего всасывание, например моностеарата алюминия или желатина.

Составы можно использовать в смесях с обычными эксципиентами, *т.е.* фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими 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 со вспомогательными агентами, *например,* смазывающими агентами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими агентами, эмульгаторами, солями для воздействия на буферы осмотического давления, красителями, ароматизаторами и/или веществами, придающими аромат, и подобными. При желании их также можно комбинировать с другими активными агентами, *например*, другими анальгетиками, анксиолитиками или снотворными агентами. Используемый в настоящем документе термин «дополнительные ингредиенты» включает, но не ограничен ими, один или несколько ингредиентов, которые можно использовать в качестве фармацевтического носителя.

Композиция по описанию может содержать консервант в количестве примерно от 0,005% до 2,0% от общей массы композиции. Консервант используется для профилактики порчи в случае воздействия загрязняющих веществ в окружающей среде. Примеры консервантов, используемых в соответствии с описанием, включают, но не ограничены ими, консерванты, выбранные из группы, состоящей из бензилового спирта, сорбиновой кислоты, парабенов, имидомочевины и любых их комбинаций. Один из таких консервантов представляет собой комбинацию примерно от 0,5% до 2,0% бензилового спирта и 0,05-0,5% сорбиновой кислоты.

Композиция может включать антиоксидант и хелатирующий агент, которые ингибируют разложение соединения. Антиоксидантами для некоторых соединений являются BHT, BHA, альфа-токоферол и аскорбиновая кислота в типовом диапазоне примерно от 0,01% до 0,3%, или BHT в диапазоне от 0,03% до 0,1% масс. от общей массы композиции. Хелатирующий агент может присутствовать в количестве от 0,01% до 0,5% масс. от общей массы композиции. Типовые хелатирующие агенты включают соли эдетата (*например,* эдетат динатрия) и лимонную кислоту в диапазоне масс от примерно 0,01% до 0,20% или в диапазоне от 0,02% до 0,10% масс. от общей массы композиции. Хелатирующий агент используют для хелатирования ионов металлов в композиции, что может отрицательно сказаться на сроке годности состава. В то время как BHT и эдетат динатрия являются типовыми антиоксидантами и хелатирующими агентами, соответственно, для некоторых соединений, другие подходящие и эквивалентные антиоксиданты и хелатирующие агенты могут быть заменены, как должно быть известно специалистам в данной области техники.

Жидкие суспензии могут быть приготовлены с использованием обычных способов 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 сложные 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, эмульгаторы, смягчающие агенты, 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 карбоксиметилцеллюлоза натрия, 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 эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита, или неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (*например*, полиоксиэтиленстеаратом, гептадекаэтиленоксицетанолом, моноолеатом полиоксиэтиленсорбита и моноолеатом полиоксиэтиленсорбитана, соответственно). Известные эмульгаторы 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 могут быть получены по существу таким же образом, как и жидкие суспензии, основное отличие состоит в том, что активный ингредиент растворяется, а не суспендируется в растворителе. Используемый в настоящем документе термин «маслянистая» жидкость представляет собой жидкость, которая включает углеродсодержащую молекулу жидкости и которая проявляет менее полярный характер, чем вода. Жидкие растворы фармацевтической композиции по описанию 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 сложные 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 описанию могут быть приготовлены с использованием известных способов. Такие составы можно вводить непосредственно субъекту, используя, например, для изготовления таблеток, заполнения капсул или для приготовления водной или масляной суспензии или раствора путем добавления к ним водного или масляного носителя. Каждая из этих композиций может дополнительно содержать один или несколько из диспергирующего или смачивающего агента, суспендирующего агента, ионных и

неионных поверхностно-активных веществ и консерванта. В эти составы также могут быть включены дополнительные эксципиенты, такие как наполнители и подсластители, ароматизаторы или красители.

Фармацевтическая композиция по описанию также может быть приготовлена, упакована или продана в форме эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их комбинацию. Такие композиции могут дополнительно содержать один или несколько эмульгаторов, таких как природные камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как фосфатид сои или лецитина, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из комбинаций жирных кислот и ангидридов гексита, таких как моноолеат сорбитана, и продукты конденсации таких неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эти эмульсии могут также содержать дополнительные 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 химического состава на поверхность, способы включения химического состава в структуру материала во время синтеза материала (*например*, с 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 препаратах и смешивание в трансдермальном пластыре, как известно специалистам в данной области техники.

Введение/дозирование

Схема введения может влиять на то, что составляет эффективное количество. Терапевтические составы можно вводить пациенту либо до, либо после начала заболевания или нарушения Кроме того, можно вводить несколько разделенных доз, а также дозы в шахматном порядке ежедневно или последовательно, или доза может вводиться непрерывно, или может представлять собой болюсную инъекцию. Кроме того, дозы терапевтических составов могут быть пропорционально увеличены или уменьшены в соответствии с требованиями терапевтической или профилактической ситуации.

Введение композиций по настоящему описанию пациенту, такому как млекопитающее, такое как человек, может осуществляться с использованием известных процедур, в дозах и в течение периодов времени, эффективных для лечения рассматриваемого в настоящем документе заболевания или нарушения. Эффективное количество терапевтического соединения, необходимое для достижения терапевтического эффекта, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как активность конкретного используемого соединения; время введения; скорость выведения соединения; продолжительность лечения; другие лекарственные средства, соединения или материалы,

используемые в комбинации с соединением; статус заболевания или нарушения, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующая история болезни пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Схемы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, ежедневно можно вводить несколько разделенных доз, или доза может быть пропорционально уменьшена в зависимости от остроты терапевтической ситуации. Неограничивающий пример эффективного диапазона доз для терапевтического соединения по настоящему 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 определить эффективное количество терапевтического соединения без излишнего экспериментирования.

Соединение можно вводить животному так часто, как 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 каждые несколько месяцев или даже раз в год или реже. Понятно, что суточное количество соединения 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, первая последующая доза 5 мг в день вводится в среду, вторая последующая доза 5 мг в день вводится в пятницу и так далее. Частота введения дозы очевидна для специалиста в данной области техники и зависит от ряда факторов, таких как, но не ограничиваясь ими, тип и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, а также тип и возраст животного.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по описанию могут варьироваться для получения количества активного ингредиента, эффективного для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента.

Врач, *например,* терапевт или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области техники, может легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, терапевт или ветеринарный врач может начинать прием соединений по настоящему изобретению, используемых в фармацевтической композиции, с более низких уровней, чем те, которые требуются для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект.

В конкретных вариантах осуществления, особенно выгодно составлять соединение в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная дозированная форма, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем.

Стандартные дозированные формы по настоящему изобретению диктуются и напрямую зависят от (a) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих технике приготовления/составления таких терапевтических соединений для лечения заболевания или нарушения у пациента.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по описанию вводят пациенту в дозах от одного до пяти раз в день или более. В других вариантах осуществления, композиции по описанию вводят пациенту в диапазоне дозировок, которые включают, но не ограничены ими, один раз в день, каждые два дня, каждые три дня до одного раза в неделю и один раз в две недели. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что частота введения различных комбинированных композиций по настоящему изобретению будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от многих факторов, включая, помимо прочего, возраст, заболевание или нарушение, подлежащее лечению, пол, общее состояние здоровья и другие факторы. Таким образом, описание не должно толковаться как ограниченное какой-либо конкретной схемой дозирования, и точная дозировка и композиция для введения любому пациенту будут определяться лечащим врачом с учетом всех других факторов, касающихся пациента.

Соединения по описанию для введения могут находиться в диапазоне от примерно 1 мкг до примерно 7500 мг, от примерно 20 мкг до примерно 7000 мг, от примерно 40 мкг до примерно 6500 мг, от примерно 80 мкг до примерно 6000 мг, от примерно 100 мкг до около 5500 мг, от примерно 200 мкг до примерно 5000 мг, от примерно 400 мкг до примерно 4000 мг, от примерно 800 мкг до примерно 3000 мг, от примерно 1 мг до примерно 2500 мг, от примерно 2 мг до примерно 2000 мг, от примерно 5 мг до примерно 1000 мг, от примерно 10 мг до примерно 750 мг, от примерно 20 мг до примерно 600 мг, от примерно 30 мг до примерно 500 мг, от примерно 40 мг до примерно 400 мг, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, от примерно 60 мг до от примерно 250 мг, от примерно 70 мг до примерно 200 мг, от примерно 80 мг до примерно 150 мг и любые и все полные или частичные приращения между ними.

В некоторых вариантах осуществления, доза соединения по описанию составляет от примерно 0,5 мкг до примерно 5000 мг. В некоторых вариантах осуществления, доза соединения по описанию, используемого в композициях, описанных в настоящем документе, составляет менее примерно 5000 мг, или менее примерно 4000 мг, или менее примерно 3000 мг, или менее примерно 2000 мг, или менее примерно 1000 мг, или менее примерно 800 мг, или менее примерно 600 мг, или менее примерно 500 мг, или менее примерно 200 мг, или менее примерно 50 мг. Аналогичным образом, в некоторых вариантах осуществления, доза второго соединения, как описано в настоящем документе, составляет менее примерно 1000 мг, или менее примерно 800 мг, или менее примерно 600 мг, или менее примерно 500 мг, или менее примерно 400 мг, или менее примерно 300 мг, или менее примерно 200 мг, или менее примерно 100 мг, или менее примерно 50 мг, или менее примерно 40 мг, или менее примерно 30 мг, или менее примерно 25 мг, или менее

примерно 20 мг, или менее примерно 15 мг, или менее примерно 10 мг, или менее примерно 5 мг, или менее примерно 2 мг, или менее примерно 1 мг, или менее примерно 0,5 мг, и любой и все их полные или частичные приращения.

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

Термин «контейнер» включает любую емкость для хранения фармацевтической композиции или для контроля стабильности или поглощения воды. Например, в некоторых вариантах осуществления, контейнер представляет собой упаковку, содержащую фармацевтическую композицию, такую как жидкость (раствор и суспензия), полутвердое вещество, лиофилизированное твердое вещество, раствор и порошок или лиофилизированную композицию, находящуюся в двойных камерах. В других вариантах осуществления, контейнер не является упаковкой, содержащей фармацевтическую композицию, *т. е*. контейнер представляет собой сосуд, такой как коробка или флакон, который содержит упакованную фармацевтическую композицию или не упакованную фармацевтическую композицию и инструкции по применению фармацевтической композиции. Кроме того, методы 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 образуют повышенную функциональную связь с упакованным продуктом. Однако следует понимать, что инструкции могут содержать информацию, относящуюся к способности соединения выполнять свою предполагаемую функцию, *например*, лечить, предотвращать и/или уменьшать заболевание или нарушение у пациента.

Введение

Пути введения любой из композиций по настоящему изобретению включают ингаляционное, пероральное, назальное, ректальное, парентеральное, сублингвальное, трансдермальное, трансмукозальное (*например*, сублингвальное, лингвальное, (транс)буккальное, (транс)уретральное, вагинальное (*например*, транс- и перивагинальное), (интра)назальное и (транс)ректальное), внутрипузырное, внутрилегочное, интрадуоденальное, внутрижелудочное, подоболочечное, эпидуральное, внутриплевральное, внутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное, внутрикожное, внутриартериальное, внутривенное, внутрибронхиальное, ингаляционное и местное введение.

Подходящие композиции и дозированные формы включают, например, таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, эмульсии, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, шарики, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, магмы, пастилки, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски,

суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошкообразные или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для внутрипузырькового введения и подобные. Следует понимать, что составы и композиции, которые могут быть использованы в настоящем описании, не ограничиваются конкретными составами и композициями, описанными в настоящем документе.

Пероральное введение

Для перорального применения, особенно подходящими являются 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 полости рта, или эмульсию. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области техники, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных, общепризнанных как безопасные (GRAS) фармацевтических эксципиентов, которые подходят для изготовления таблеток. Такие эксципиенты включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал; связующие вещества, 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 можно использовать такой материал, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Кроме того, например, таблетки могут быть покрыты с использованием способов, описанных в патентах США №№ 4,256,108; 4,160,452; и 4,265,874 для получения таблеток с контролируемым осмотическим высвобождением. Таблетки могут дополнительно содержать подсластитель, ароматизатор, краситель, консервант или некоторую их комбинацию для обеспечения 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 можно смешивать с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Для перорального введения, соединения по описанию могут быть в форме таблеток или капсул, приготовленных обычными способами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связывающие агенты; наполнители; смазывающие агенты; разрыхлители; или смачивающие агенты. При желании, таблетки могут быть покрыты с использованием подходящих способов и материалов для покрытия, таких как системы пленочного покрытия OPADRY®, доступные 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 можно использовать аналогичный тип пленочного покрытия или полимерные продукты других компаний.

Таблетка, содержащая активный ингредиент, может быть изготовлена, например, путем прессования или формования активного ингредиента, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования, в подходящем устройстве, активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулированный препарат, необязательно смешанного с одним или несколькими из связующего агента, смазывающего агента, эксципиента, поверхностно-активного агента и диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования, в подходящем устройстве, смеси активного ингредиента, фармацевтически приемлемого носителя и по меньшей мере достаточного количества жидкости для увлажнения смеси. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые при производстве таблеток, включают, но не ограничены ими, инертные разбавители, гранулирующие и разрыхляющие агенты, связывающие агенты и смазывающие агенты. Известные диспергирующие агенты включают, но не ограничены ими, картофельный крахмал и крахмалгликолят натрия. Известные поверхностно-активные вещества 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 связующие агенты включают, но не ограничены ими, желатин, аравийскую камедь, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон и гидроксипропилметилцеллюлозу. Известные смазывающие агенты включают, но не ограничены ими, стеарат магния, стеариновую кислоту, диоксид кремния и тальк.

Методы гранулирования хорошо известны в области фармацевтики для модификации исходных порошков или других сыпучих материалов активного

ингредиента. Порошки обычно смешивают со связующим материалом в более крупные постоянные свободнотекучие агломераты или гранулы, что называется «грануляцией». Например, процессы «мокрой» грануляции с использованием растворителя обычно характеризуются тем, что порошки соединяют со связующим материалом и увлажняют водой или органическим растворителем в условиях, приводящих к образованию влажной гранулированной массы, из которой затем должен быть выпарен растворитель.

Грануляция из 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 грануляции порошковых или других материалов, по существу, в отсутствие добавления воды или других жидких растворителей. Твердые вещества с низкой температурой плавления при нагревании до температуры в диапазоне температур плавления разжижаются, действуя как связующий агент или гранулирующая среда. Разжиженное твердое вещество растекается по поверхности порошковых материалов, с которыми контактирует, и при охлаждении образует твердую гранулированную массу, в которой исходные материалы связаны друг с другом. Полученный гранулят из расплава затем можно подавать в таблеточный пресс или инкапсулировать для приготовления дозированной формы для перорального применения. Грануляция 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 содержащие воск гранулы, пригодные для прямого прессования, обладающие улучшенными свойствами текучести. Гранулы получают при смешивании парафинов в расплаве с некоторыми добавками, улучшающими текучесть, с последующим охлаждением и гранулированием смеси. В некоторых вариантах осуществления, плавится только сам воск в расплавленной комбинации воска(ов) и добавки(ок), и в других случаях плавится и воск(и), и добавка(и).

Настоящее описание также включает многослойную таблетку, содержащую слой, обеспечивающий отсроченное высвобождение одного или нескольких соединений, полезных в способах по описанию, и дополнительный слой, обеспечивающий немедленное высвобождение одного или нескольких соединений, полезных в способах по описанию. Используя смесь парафин/pH-чувствительный полимер, можно получить нерастворимую в желудке композицию, в которой захвачен активный ингредиент, что обеспечивает его отсроченное высвобождение.

Жидкий препарат для перорального введения может быть в виде 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); эмульгатор (*например*, лецитин или аравийская камедь); не водные носители (*например*, миндальное масло, масляные сложные эфиры или этиловый спирт); и консерванты (*например*, метил или пропил пара-гидроксибензоаты или сорбиновая

кислота). Жидкие составы фармацевтической композиции описанию, подходящие 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

Используемый в настоящем документе термин «парентеральное введение» фармацевтической композиции включает любой способ введения, характеризующийся физическим повреждением ткани субъекта и введением фармацевтической композиции через повреждение ткани. Таким образом, парентеральное введение включает, но не ограничено 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 ограничено ими, подкожную, внутривенную, внутрибрюшинную, внутримышечную, интрастернальную инъекцию и диалитическую инфузию почек.

Составы фармацевтической композиции, подходящие для парентерального введения, содержат 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, пригодной для болюсного введения или для непрерывного введения. Препараты для инъекций могут быть приготовлены, упакованы или проданы в стандартной дозированной форме, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, содержащими консервант. Инъекционные составы также могут быть приготовлены, упакованы или проданы в таких устройствах, как устройства для обезболивания, контролируемого пациентом (PCA). Составы для парентерального введения включают, но не ограничены ими, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных носителях, пасты и имплантируемые составы с замедленным высвобождением или биоразлагаемые составы. Такие составы могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь ими, суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты. В одном варианте осуществления состава для парентерального введения, активный ингредиент предоставляется 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 препараты для инъекций могут быть приготовлены с использованием нетоксичного

парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, такого как, например, вода или 1,3-бутандиол. 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 пригодные для парентерального введения композиции включают те, которые содержат активный ингредиент в микрокристаллической форме в рекомбинантном альбумине человека, в псевдоожиженном желатине, в липосомальном препарате или в качестве компонента биоразлагаемой полимерной системы. Композиции для пролонгированного высвобождения или имплантации могут содержать фармацевтически приемлемые полимерные или гидрофобные материалы, такие как эмульсия, ионообменная смола, труднорастворимый полимер или труднорастворимая соль.

Местное введение

Препятствием для местного введения лекарственных средств является роговой слой эпидермиса. Роговой слой представляет собой высокоустойчивый слой, состоящий из белка, холестерина, сфинголипидов, свободных жирных кислот и различных других липидов и включающий ороговевшие и живые клетки. Одним из факторов, ограничивающих скорость проникновения (потока) 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. Таким образом, состав, содержащий более высокую концентрацию активного вещества, с большей вероятностью приведет к проникновению активного вещества через кожу, и большего его количества, и с более постоянной скоростью, чем состав, содержащий меньшую концентрацию, при прочих равных.

Составы, подходящие для местного введения, включают, но не ограничены ими, жидкие или полужидкие препараты, такие как мази, лосьоны, эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, такие как кремы, мази или пасты, а также растворы или суспензии. Препараты для местного применения 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 введения могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящем документе.

Можно использовать усилители проникновения. Эти материалы увеличивают скорость проникновения лекарственных средств через кожу. Типовые усилители в данной области техники включают этанол, монолаурат глицерина, PGML (монолаурат полиэтиленгликоля), диметилсульфоксид и подобные. Другие усилители включают олеиновую кислоту, олеиловый спирт, этоксидигликоль, лаурокапрам, алканкарбоновые кислоты, диметилсульфоксид, полярные липиды или N-метил-2-пирролидон.

Один приемлемый носитель для местной доставки некоторых композиций изобретения может содержать липосомы. Композиция липосом и их применение известны в данной области техники (*т.е.* патент США № 6,323,219).

В альтернативных вариантах осуществления, местно-активная фармацевтическая композиция может быть необязательно объединена с другими ингредиентами, такими как адъюванты, антиоксиданты, хелатирующие агенты, поверхностно-активные вещества, пенообразователи, смачивающие агенты, эмульгаторы, загустители, буферные агенты, консерванты и подобные. В других вариантах осуществления, в композицию включен усилитель проницаемости или проникновения, который эффективен для улучшения чрескожного проникновения активного ингредиента в роговой слой и через него, по сравнению с композицией, в которой отсутствует усилитель проницаемости. Специалистам в данной области техники известны различные усилители проницаемости, включая олеиновую кислоту, олеиловый спирт, этоксидигликоль, лаурокапрам, алканкарбоновые кислоты, диметилсульфоксид, полярные липиды или N-метил-2-пирролидон. В другом аспекте, композиция может дополнительно содержать гидротропный агент, функция которого заключается в усилении беспорядка в структуре рогового слоя и, таким образом, обеспечении повышенного транспорта через роговой слой. Специалистам в данной области техники известны различные гидротропные агенты, такие как изопропиловый спирт, пропиленгликоль или ксилолсульфонат натрия.

Местно-активную фармацевтическую композицию следует применять в количестве, эффективном для достижения желаемых изменений. Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» означает количество, достаточное для покрытия области поверхности кожи, где желательно изменение. Активное соединение должно присутствовать в количестве от примерно 0,0001% до примерно 15% масс. от объема композиции. Например, он должен присутствовать в количестве от примерно 0,0005% до примерно 5% композиции; например, он должен присутствовать в количестве от примерно 0,001% до примерно 1% композиции. Такие соединения могут быть получены синтетическим или природным путем.

Буккальное введение

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть приготовлена, упакована или продана в составе, пригодном для трансбуккального введения. Такие составы могут быть, например, в форме таблеток или пастилок, изготовленных с использованием обычных способов, и могут содержать, например, от 0,1 до 20% (масс./масс.) активного ингредиента, остальное составляет перорально растворимая или разлагаемая композиция и, необязательно, один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящем документе. Альтернативно, составы, подходящие для трансбуккального введения, могут включать порошок или аэрозольный или распыленный раствор или суспензию, содержащую активный ингредиент. Такие порошкообразные, аэрозольные или распыленные 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 следует понимать, что описание включает дополнительные модификации этих и других составов, не описанных в настоящем документе, но известных специалистам в данной области техники.

Ректальное введение

Фармацевтическая композиция по настоящему 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 ректального или толстокишечного орошения.

Составы суппозиториев могут быть изготовлены путем объединения активного ингредиента с не раздражающим фармацевтически приемлемым эксципиентом, который является твердым при обычной комнатной температуре (*т. е.* примерно 20°C) и который является жидким при ректальной температуре субъекта (*т. е.* примерно 37°C 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, включая, но не ограничиваясь ими, антиоксиданты и консерванты.

Препараты или растворы для удерживающих клизм для ректального или толстокишечного орошения могут быть приготовлены путем объединения активного ингредиента с фармацевтически приемлемым жидким носителем. Как хорошо известно в данной области техники, препараты для клизм можно вводить с помощью устройства доставки, адаптированного к ректальной анатомии субъекта, которое может быть упаковано внутри него. Препараты для клизмы могут дополнительно содержать различные дополнительные ингредиенты, включая, но не ограничиваясь ими, антиоксиданты и консерванты.

Дополнительные формы введения

Дополнительные дозированные формы по описанию включают дозированные формы, как описано 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 по описанию также включают дозированные формы, как описано в заявках на патент США №№ 20030147952, 20030104062, 20030104053, 20030044466, 20030039688 и 20020051820. Дополнительные дозированные формы по описанию также включают дозированные формы, как описано 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 ограничены ими, краткосрочными, с быстрым началом действия и/или с быстрым прекращением действия, а также контролируемыми, например, с замедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и составы с импульсным высвобождением.

Термин замедленное высвобождение используется в его обычном смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает постепенное высвобождение лекарственного средства в течение продолжительного периода времени и может, хотя и не обязательно, приводить к практически постоянным уровням лекарственного средства в крови в течение увеличенного периода времени. Период времени может составлять месяц или более, и его высвобождение должно быть более продолжительным, чем такое же количество агента, вводимого в болюсной форме.

Для пролонгированного высвобождения, соединения могут быть составлены с использованием подходящего полимера или гидрофобного материала, который придает соединениям свойства пролонгированного высвобождения. Как таковые, соединения для применения в способе по описанию можно вводить в форме микрочастиц, например, путем инъекции или в форме пластин или дисков путем имплантации.

В некоторых вариантах осуществления описания, соединения, применимые в рамках описания, 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 обычном смысле для обозначения дозированной 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 импульсное высвобождение используется в настоящем документе в его обычном смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает высвобождение лекарственного средства таким образом, что после введения лекарственного средства создаются импульсные профили лекарственного средства в плазме.

Термин немедленное высвобождение используется в его обычном смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает высвобождение лекарственного средства сразу после введения лекарственного средства.

Используемый в настоящем документе термин краткосрочный относится к любому периоду времени до и включая 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 или все их полные или частичные приращения, после введения лекарственного средства после введения лекарственного средства.

Используемый в настоящем документе термин быстрое начало действия относится к любому периоду времени до и включая 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, а также любые и все их полные или частичные приращения, после введения лекарственного средства.

Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения и примеров, описанных в настоящем документе. Считается, что такие эквиваленты входят в объем настоящего описания и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что изменения условий реакции, включая, помимо прочего, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, *например*, атмосферу азота, и восстановительные/окислительные агенты с признанными в технике альтернативами, и с использованием не более чем рутинных экспериментов, входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где в настоящем документе представлены значения и диапазоны, описание в формате диапазона предназначено только для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема описания. Соответственно, подразумевается, что все значения и диапазоны, охватываемые этими значениями и диапазонами, входят в объем настоящего описания. Более того, все значения, попадающие в эти диапазоны, а также верхние и нижние пределы диапазона значений также рассматриваются настоящей заявкой. 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, должно рассматриваться как имеющее конкретно раскрытые 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 примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего описания. Однако они никоим образом не являются ограничением принципов или описания настоящего описания, изложенного в настоящем документе.

ПРИМЕРЫ

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

Материалы и методы

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

Анализ HepDE19 с количественным определением рДНК HBV ркДНК:

Система культивирования клеток HepDE19 представляет собой клеточную линию,

полученную из HepG2 (гепатокарцинома человека), которая поддерживает репликацию ДНК HBV и образование кзкДНК тетрациклин (Tet)-регулируемым образом и продуцирует ркДНК HBV и обнаруживаемую репортерную молекулу, зависящую от продуцирования и поддержания кзкДНК (Guo, et al., 2007, J. Virol. 81:12472-12484).

HepDE19 (50000 клеток/лунку) высевают в 96-луночные покрытые коллагеном титровальные микропланшеты, обработанные тканевой культурой, в среде DMEM/F12 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% пенициллина-стрептомицина и 1 мкг/мл тетрациклина, и инкубируют в увлажненном инкубаторе при 37°C и 5% CO_2 в течение ночи. На следующий день клетки переносят в свежую среду без тетрациклина и инкубируют в течение 4 часов при 37°C и 5% CO_2. Клетки обрабатывают свежей средой, не содержащей Tet, с соединениями в концентрациях, начинающихся с 25 мкМ, и серийным 1/2 log 8-точечным титрованием в двух повторах. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляет 0,5%. Планшеты инкубируют в течение 7 дней во влажном инкубаторе при 37°C и 5% CO_2. После 7-дневной инкубации, уровень ркДНК, присутствующей в лунках, обработанных ингибитором, измеряют с использованием набора для анализа рДНК Quantigene 2.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA) с набором специальных зондов, специфичных для HBV, и инструкциями производителя. Параллельно оценивают влияние соединений на жизнеспособность клеток с использованием планшетов с репликами, высеянных с плотностью 5000 клеток/лунку и инкубированных в течение 4 дней, для определения содержания АТФ как меры жизнеспособности клеток с использованием реагента cell-titter glo (CTG; Promega Corporation, Madison, WI) в соответствии с инструкциями производителя. Планшеты считывают с помощью ридера люминесцентных планшетов Victor (PerkinElmer Model 1420 Multilabel counter), и данные об относительных единицах люминесценции (RLU), полученные из каждой лунки, рассчитывают как % ингибирования необработанных контрольных лунок и анализируют с использованием модуля XL-Fit в Microsoft Excel для определения значений EC_{50} и EC_{90} (рДНК) и CC_{50} (CTG) с использованием алгоритма подбора 4-параметричекой кривой.

Способы ЖХ-МС:

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

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

Способ С ЖХМС: Система Shimadzu UFLC с использованием колонки ACE UltraCore Super PhenylHexyl, 2,5 мкм, 50×2,1 мм с градиентом растворителя на основе водного ацетонитрила 5-100% CH_3CN/H_2O (0,05% муравьиной кислоты) в течение 5,0

мин. Скорость потока=1,0 мл/мин.

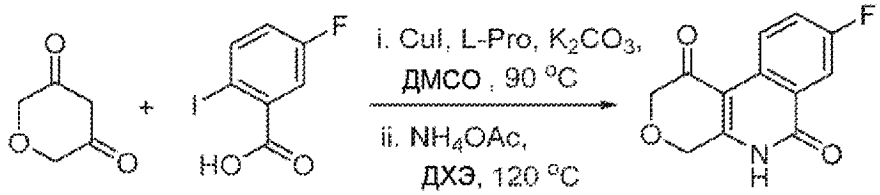
Способ D ЖХМС: Система Waters Acquity UPLC с использованием колонки Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм с градиентом растворителя на основе водного ацетонитрила 2-98% CH_3CN/H_2O (0,05% ТФК) в течение 5,0 мин. Скорость потока=0,8 мл/мин.

Способ E ЖХМС: система Waters Acquity UPLC с использованием Waters Acquity UPLC BEH C18 2,1×50 мм; 1,7 мкм , подвижная фаза-A: 0,05% FA в H_2O. Подвижная фаза-B: 0,05% FA в АЦН; Градиент: T/%B: 0-5;0,3-5;2,5-95,3,7-95,4-5;4,6-5; Скорость потока: 0,6 мл/мин; Температура колонки: 40°C.

Как описано в настоящем документе, «энантиомер I» или «диастереомер I» относится к первому энантиомеру или диастереомеру, элюированному из хиральной колонки в конкретных условиях хирального анализа, подробно описанных для примеров, представленных в другом месте настоящего документа; и «энантиомер II» или «диастереомер II» относится ко второму энантиомеру или диастереомеру, элюируемому из хиральной колонки в конкретных хиральных аналитических условиях, подробно описанных для примеров, представленных в другом месте настоящего документа. Такая номенклатура не подразумевает и не придает какой-либо конкретной относительной и/или абсолютной конфигурации для этих соединений.

ПРИМЕР 1: СОЕДИНЕНИЯ

8-Фтор-4,5-дигидропирано[3,4-c]изохинолин-1,6-дион (IVa)



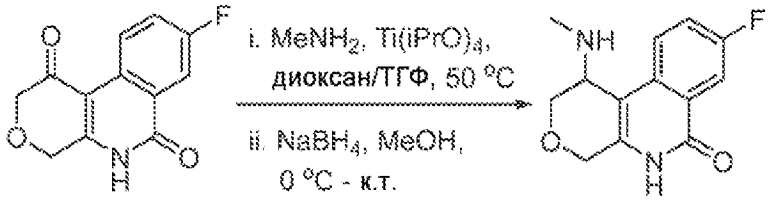
IIa IIIa IVa

Стадия i: 5-Фтор-2-йодбензойную кислоту (**IIIa**, 2,51 г, 9,44 ммоль), тетрагидропиран-3,5-дион (**IIa**, 3,23 г, 28,31 ммоль), йодид меди (I) (0,18 г, 0,94 ммоль), L-пролин (0,22 г, 1,89 ммоль), и дикарбонат калия (8,69 г, 37,74 ммоль) объединяют в пробирке и вакуумируют и заполняют азотом. Добавляют сухой ДМСО (30 мл) и реакционную смесь продувают азотом, герметично закрывают, и перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, и затем при 90°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 8 мл воды, подкисляют 2 М HCl до pH<2, и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывают 3 раза водой и один раз насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Растворитель выпаривают в высоком вакууме с получением неочищенного продукта, который затем сушат в высоком вакууме в течение ночи (после полного отверждения) и используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия ii: Неочищенную 5-фтор-2-(3-гидрокси-5-оксо-2H-пиран-4-ил)бензойную

кислоту (2,38 г, 9,44 ммоль), полученную на предыдущей стадии, и ацетат аммония (7,27 г, 94,37 ммоль) перемешивают в 1,2-дихлорэтане (100 мл) при 120°C, в герметично закрытой пробирке в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном/метанолом и адсорбируют в силикагель, затем подвергают флэш-хроматографии (силикагель, MeOH/ДХМ 0-10%). Желаемый продукт далее растирают с EtOAc/Гексаном с получением 8-фтор-4,5-дигидропирано[3,4-c]изохинолин-1,6-диона (1,15 г, 52,3%). ЖХМС m/z найдено 234,1 $[M+H]^+$; ВУ=0,77 мин, (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H), 9,06 (дд, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,70 (ддд, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,25 (с, 2H).

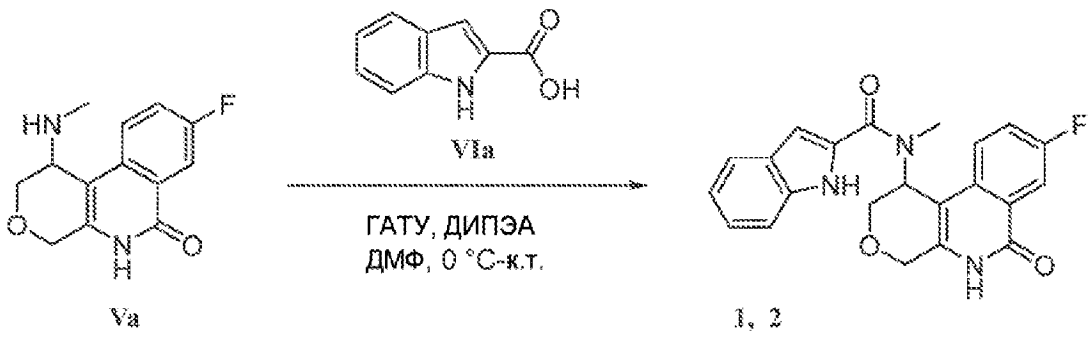
8-Фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (Va)



IVa Va

Тетраизопропоксититан (1,04 мл, 3,43 ммоль) добавляют к смеси 8-фтор-4,5-дигидропирано[3,4-c]изохинолин-1,6-диона (**IVa**, 200,0 мг, 0,86 ммоль) и 2 М раствора метиламина в ТГФ (1,29 мл, 2,57 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл). Смесь перемешивают под азотом при 50°C в течение 2 ч. Малую аликвоту удаляют и обрабатывают боргидридом натрия в метаноле. ЖХМС анализ показывает полное превращение исходного материала в продукт. Оставшуюся реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 3 мл безводного метанола и обрабатывают боргидридом натрия (64,9 мг, 1,72 ммоль) при 0°C. Через 5 мин, охлаждающую баню удаляют, и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят добавлением насыщенного раствора соли (1,5 мл), разбавляют 20 мл этилацетата, и перемешивают в течение 15 мин, затем фильтруют через CELITE®. Фильтровальную лепешку промывают дополнительными 25 мл этилацетата, и объединенные органические растворы сушат над сульфатом натрия, фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток адсорбируют в силикагель и растворитель выпаривают. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, MeOH/ДХМ 0-10% градиент). ЖХМС: m/z найдено 249,2 $[M+H]^+$; ВУ=0,49 мин, (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00-7,92 (м, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,42 (дддд, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,53-4,44 (м, 1H), 4,36 (дд, 1H), 3,60 (дд, 1H), 3,55 (дт, 1H), 2,55 (д, 3H).

N-(8-Фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 1 и 2)

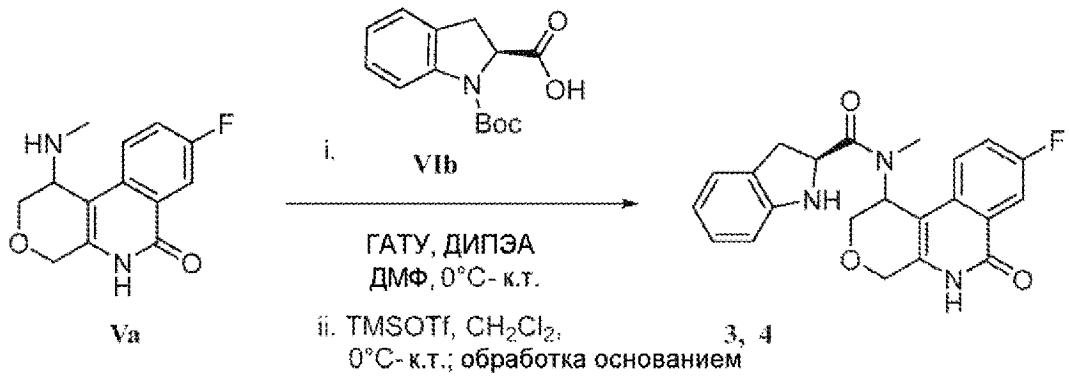


К перемешиваемому раствору 0,11 г (0,66 ммоль) 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**) в 3 мл ДМФ при комнатной температуре добавляют 0,32 мл (1,81 ммоль) ДИПЭА, затем 0,28 г (0,72 ммоль) ГАТУ и перемешивание продолжают в течение 15 мин. К этой смеси, 0,15 г (0,60 ммоль) 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) добавляют при комнатной температуре, и перемешивание продолжают в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляют ледяной водой (20 мл) и перемешивают в течение еще 15 мин при комнатной температуре. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме. Твердый продукт растирают с этилацетатом (5 мл), собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением 0,16 г (0,40 ммоль, 66%) N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида. Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза 2-пропанол: CO_2-35:65. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5μ, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 1): ЖХМС: m/z найдено 392,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,77 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 2H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 2H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,76-5,75 (м, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,09 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 2): ЖХМС: m/z найдено 392,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,77 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 2H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 2H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,76-5,75 (м, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,58 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3 (4,6×150 мм) 3мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

(2S)-N-(8-Фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид (Соединения 3 и 4)



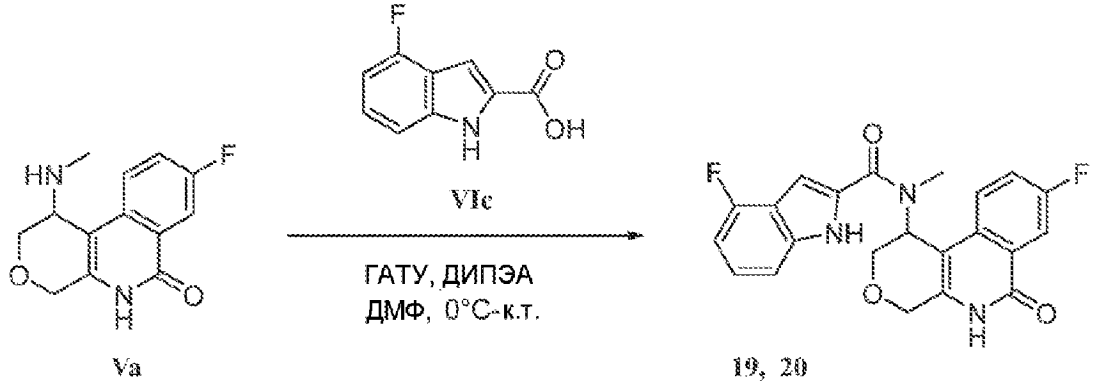
Стадия i: К перемешиваемому раствору 0,19 г (0,76 ммоль) (S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)индолин-2-карбоновой кислоты (**VIb**) в 2 мл ДМФ при комнатной температуре добавляют 0,40 мл (0,76 ммоль) ДИПЭА, затем 0,35 г (0,91 ммоль) ГАТУ, и смесь перемешивают в течение 15 мин. К этой смеси добавляют 0,20 г (0,76 ммоль) 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) при комнатной температуре, и перемешивание продолжают в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют ледяной водой (30 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Полученный осадок собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме. Твердый продукт растирают с н-пентаном (15 мл) при комнатной температуре в течение 15 мин, собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением 275 мг (0,55 ммоль, 73%) *трет*-бутил(2S)-2-((8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)индолин-1-карбоксилата, который берут как есть на следующей стадии: ЖХМС: m/z найдено 494,29 $[M+H]^+$, 2 диастереоизомеры: ВУ=2,05 мин и 2,07 мин (Способ А).

Стадия ii: К перемешиваемому раствору 0,27 г (0,54 ммоль) трет-бутил (2S)-2-((8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)индолин-1-карбоксилата в 5,4 мл дихлорметана при 0°C в атмосфере азота добавляют 0,24 г (1,09 ммоль) трифторметансульфоната триметилсилила (TMSOTf) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем концентрируют при пониженном давлении и остаток подщелачивают насыщенным раствором $NaHCO_3$ (15 мл). Твердый осадок собирают фильтрацией и сушат в высоком вакууме с получением 0,21 г (0,53 ммоль, 97%) (2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамида. Диастереоизомеры последовательно разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза 2-пропанол: CO_2-20:80. Колонка: Daicel DCPACK (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 90 г/мин.

Диастереоизомер I (Соединение 3): ЖХМС: m/z найдено 394,3 $[M+H]^+$, ВУ=2,64 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (шс, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,01-6,93 (м, 2H), 6,61-6,56 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,74-4,70 (м, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 1H), 2,90-2,85 (м, 1H), 2,84 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,44 мин, Колонка: DC PAK SFC-B (4,6×150 мм) 5 мкм, 20% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Диастереоизомер II (Соединение 4): ЖХМС: m/z найдено 394,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,42 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (шс, 1H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,963-6,92 (м, 1H), 6,59-6,54 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,69-4,64 (м, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 3,99-3,89 (м, 2H), 3,32-3,30 (м, 1H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,85 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,33 мин, Колонка: DC PAK SFC-B (4,6×150 мм) 5 мкм, 20% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид:(Соединения 19 и 20)

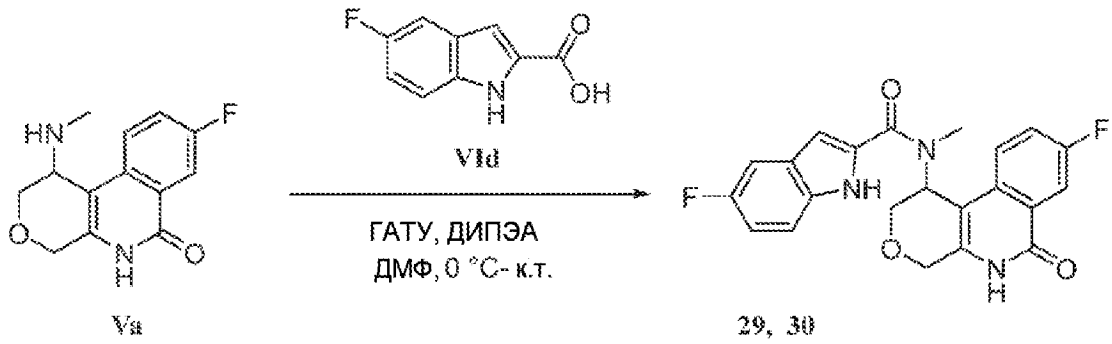


Рацемический 4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIc**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5μ, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 19): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,95 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,1 (шс, 2H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,21-7,16(м, 1H) 6,93 (с, 1H), 6,84-6,79 (т, 1H), 5,75 (шс, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,82 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 20): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,95 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,1 (шс, 2H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,21-7,16(м, 1H) 6,93 (с, 1H), 6,84-6,79 (т, 1H), 5,75 (шс, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,21 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

5-Фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 29 и 30)

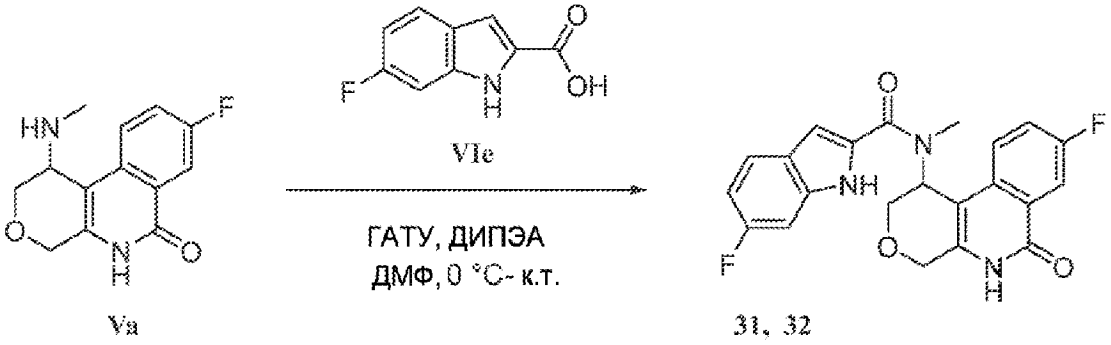


Рацемический 5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VId**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-35:65. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 29): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,90 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,79 (шс 2H), 7,90 (дд, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,35 (дд, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,74 (шс, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,13 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,12 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 30): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,90 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,79 (шс 2H), 7,90 (дд, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,35 (дд, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,74 (шс, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,13 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,75 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

6-Фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 31 и 32)



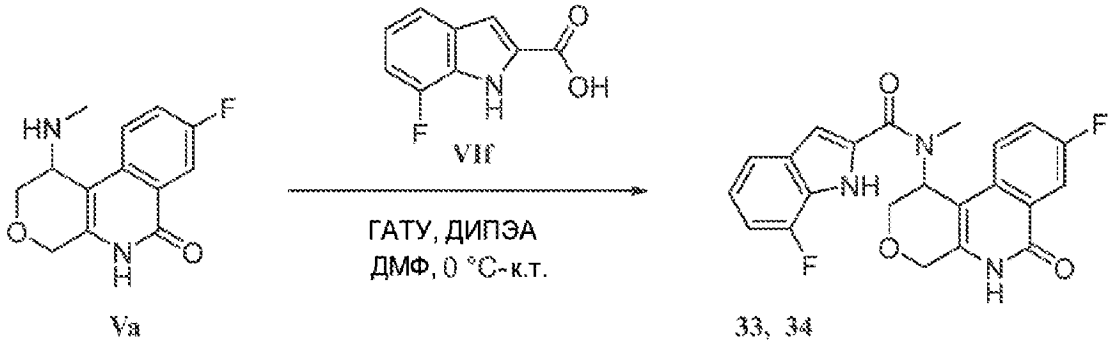
Рацемический 6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIe**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза

метанол:CO_2-35:65. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 31): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,94 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,76 (шс 2H), 7,84 (дд, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,93-6,89 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,74 (шс, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,14 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,14 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,16 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 32): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,94 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,76 (шс 2H), 7,84 (дд, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,93-6,89 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,74 (шс, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,14 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,14 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,85 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

7-Фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 33 и 34)



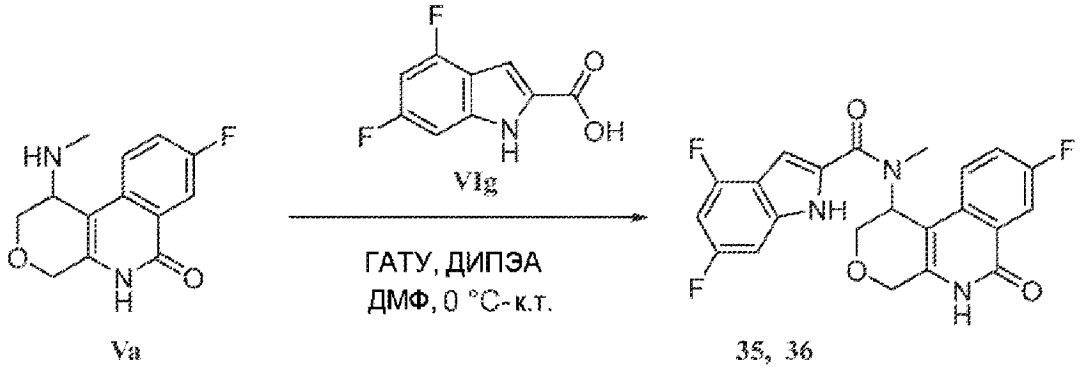
Рацемический 7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIf**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 33): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,90 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,1 (шс, 2H), 7,91-7,89 (м, 1H), 7,66-7,54 (м, 2H), 7,42-7,40 (м, 1H), 7,04-6,99 (м, 2H) 6,91 (д, 1H), 5,74 (шс, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,08 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,59 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 34): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,90 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,1 (шс, 2H), 7,91-7,89 (м, 1H), 7,66-7,54 (м, 2H), 7,42-7,40 (м, 1H), 7,04-6,99 (м, 2H) 6,91 (д, 1H), 5,74 (шс, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,08 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,00 мин, Колонка: CHIRALPAK IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0

г/мин.

4,6-Дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 35 и 36)

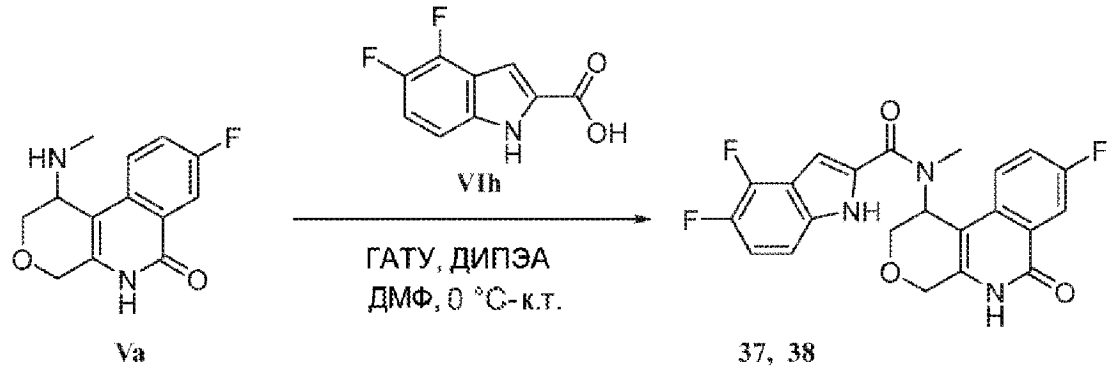


Рацемический 4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIg**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel-OD-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 35): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,20 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (шс 2H), 7,89 (дд, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,07 (дд, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,75 (шс, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,35 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 36): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,20 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,88 (шс 2H), 7,89 (дд, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,07 (дд, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,75 (шс, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,84 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

4,5-Дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 37 и 38)

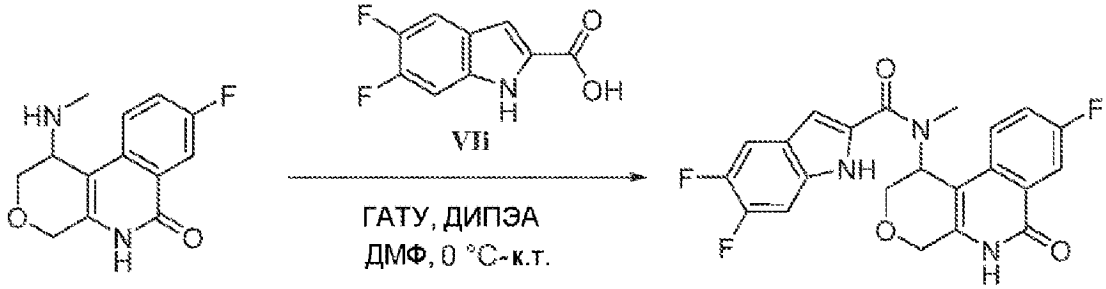


Рацемический 4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4,5-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIh**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-35:65. Колонка: Chiralpak AS-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 120 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 37): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,12 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,91 (шс, 2H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,14 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,75 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 38): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,12 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,91 (шс, 2H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,14 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,62 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

5,6-Дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 49 и 50)



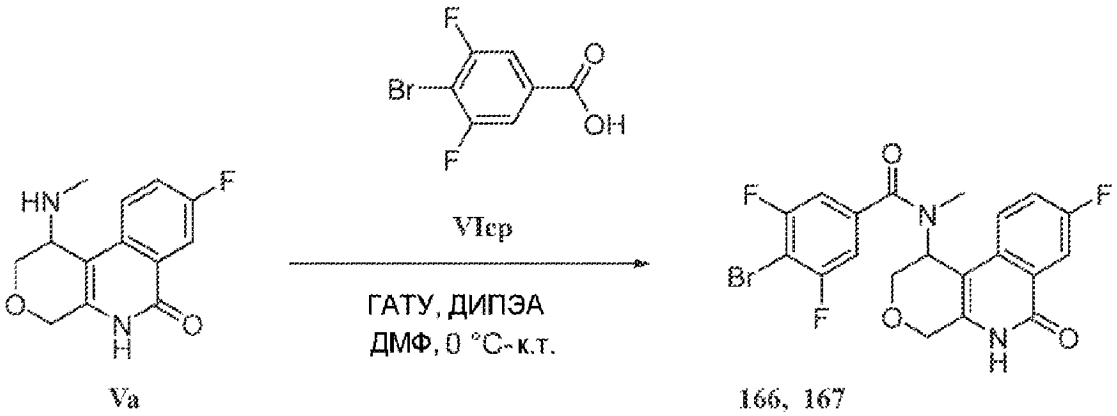
Рацемический 5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel-OD-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 49): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,12 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,80-11,65 (шс, 2H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,79 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 50): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,62 мин,

(Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,89 (с, 1H), 11,61 (шс, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,52-7,49 (м, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,13 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,62 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединения 166 и 167)

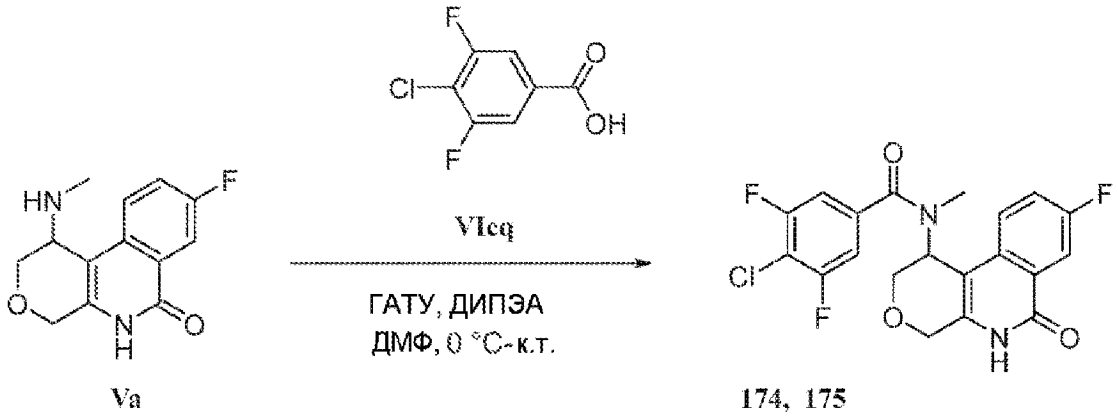


Рацемический 4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-бром-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcp**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (MeOH: MeCN (1:1)):CO_2-50:50. Колонка: Chiralpak-IG (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 166): ЖХМС: m/z найдено 467,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,76 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (с, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,75 (дт, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,40 (д, 2 H), 5,65 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,03-3,99 (м, 1H), 2,67 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,21 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (MeOH: MeCN (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 167): ЖХМС: m/z найдено 467,1 $[M+H]^+$, ВУ=5,76 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (с, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,75 (дт, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,40 (д, 2 H), 5,65 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,03-3,99 (м, 1H), 2,67 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,97 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (MeOH: MeCN (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединения 174 и 175)



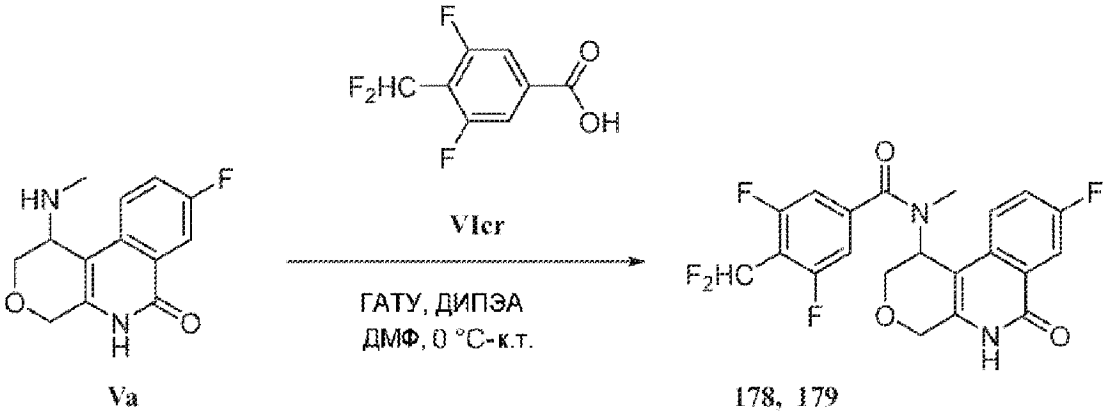
Va 174, 175

Рацемический 4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-хлор-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcq**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (MeOH: MeCN (1:1)):CO_2-50:50. Колонка: Chiralpak-IG (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 174): ЖХМС: m/z найдено 423,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,29 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (с, 1H), 7,91-7,88 (дд, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,47-7,33(м, 2 H), 5,65 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,03-3,99 (м, 1H), 2,67 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,1 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (MeOH: MeCN (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 175): ЖХМС: m/z найдено 423,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,29 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,58 (с, 1H), 7,91-7,88 (дд, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,47-7,33(м, 2 H), 5,65 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,03-3,99 (м, 1H), 2,67 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,41 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (MeOH: MeCN (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-(Дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединения 178 и 179)



Va 178, 179

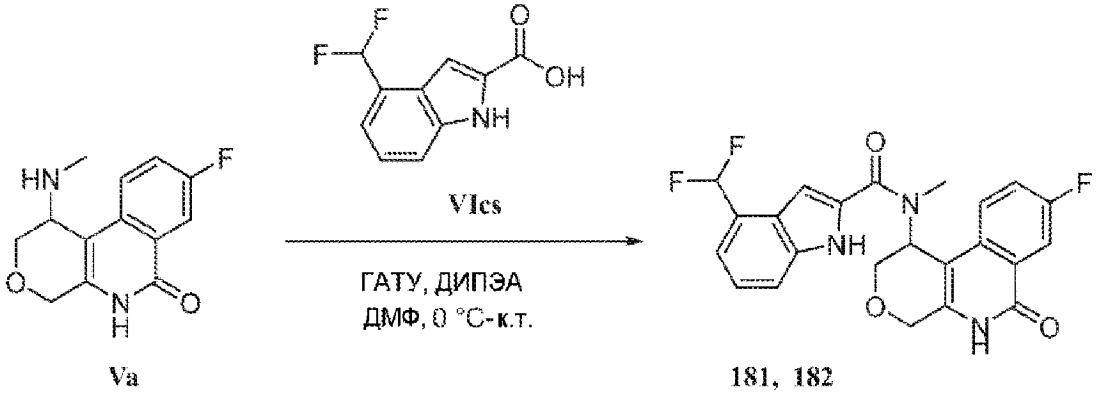
Рацемический 4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике,

аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-(дифторметил)-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcr**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза EtOH:CO_2-30:70. Колонка: Chiralpak-IA (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 178): ЖХМС: m/z найдено 439,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,07 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (с, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,45-7,19 (м, 3H), 5,63 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,02 (дд, 1H), 2,66 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,1 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% EtOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 179): ЖХМС: m/z найдено 439,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,07 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (с, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,45-7,19 (м, 3H), 5,63 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,02 (дд, 1H), 2,66 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,94 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% EtOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-(Дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 181 и 182)



Va **181, 182**

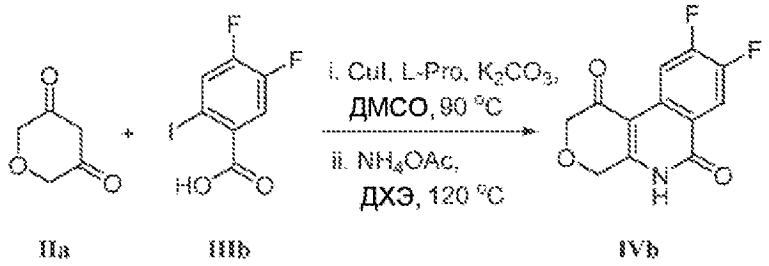
Рацемический 4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcs**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза MeOH:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak-AS-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 181): ЖХМС: m/z найдено 442,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,00 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,05 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,64 (д, 2 H), 7,55 (шс, 1H), 7,42-7,11 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,14 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,74 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 182): ЖХМС: m/z найдено 442,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,00 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,05 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H),

7,64 (д, 2 H), 7,55 (шс, 1H), 7,42-7,11 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,14 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,42 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

8,9-Дифтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4H,5H)-дион (IVb)

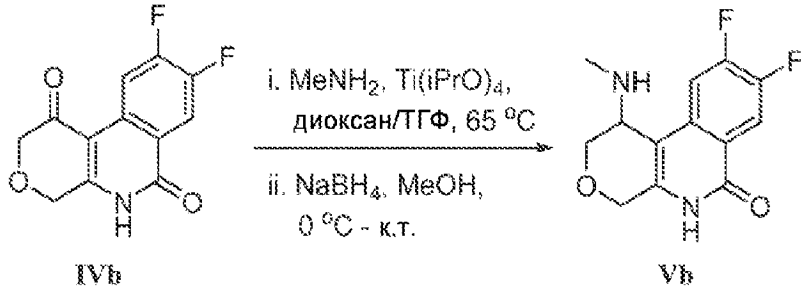


IIa IIIb IVb

Стадия i: 4,5-Дифтор-2-йод-бензойную кислоту (**IIIb**, 7,50 г, 26,4 ммоль), тетрагидропиран-3,5-дион (**IIa**, 7,53 г, 66,0 ммоль), йодид меди (I) (0,50 г, 2,64 ммоль), L-пролин (0,61 г, 5,28 ммоль) и карбонат калия (21,3 г, 92,43 ммоль) объединяют в 250 мл круглодонной колбе, которую затем вакуумируют и повторно заполняют азотом. Добавляют безводный ДМСО (90 мл), и реакционную смесь продувают азотом и перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 10 мин, затем при 90°C (температура предварительно нагретой бани) в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, медленно разбавляют водой до гомогенности, и затем подкисляют 2 М водным HCl до pH<2 при 0°C, и экстрагируют этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические экстракты промывают 5% насыщенным раствором соли 3 раза и насыщенным раствором соли один раз, сушат на сульфате натрия, и растворитель выпаривают под вакуумом до остатка, который затем сушат азеотропным выпариванием с толуолом (50 мл), и затем в высоком вакууме в течение ночи, с получением неочищенного 8,9-дифтор-4H-пирано[3,4-c]изохромен-1,6-диона, который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (ддд, 1H), 8,25 (ддд, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,35 (д, 2H).

Стадия ii: Неочищенный 8,9-дифтор-4H-пирано[3,4-c]изохромен-1,6-дион, полученный на стадии выше, и ацетат аммония (10,2 г, 132,1 ммоль) перемешивают в 1,2-дихлорэтане (150 мл) при 120°C, в герметично закрытой пробирке в течение 5 ч. Летучие вещества выпаривают под вакуумом, и остаток суспендируют в воде и перемешивают в течение 15 мин, затем продукт собирают фильтрацией, промывают водой, затем метанолом, и затем диэтиловым эфиром, и сушат в высоком вакууме в течение ночи с получением 8,9-дифтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4H,5H)-диона (4,53 г, 68%). 252,2 $[M+H]^+$; ВУ=0,74 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,33 (с, 1H), 8,90 (дд, 1H), 8,08 (дд, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,27 (с, 2H).

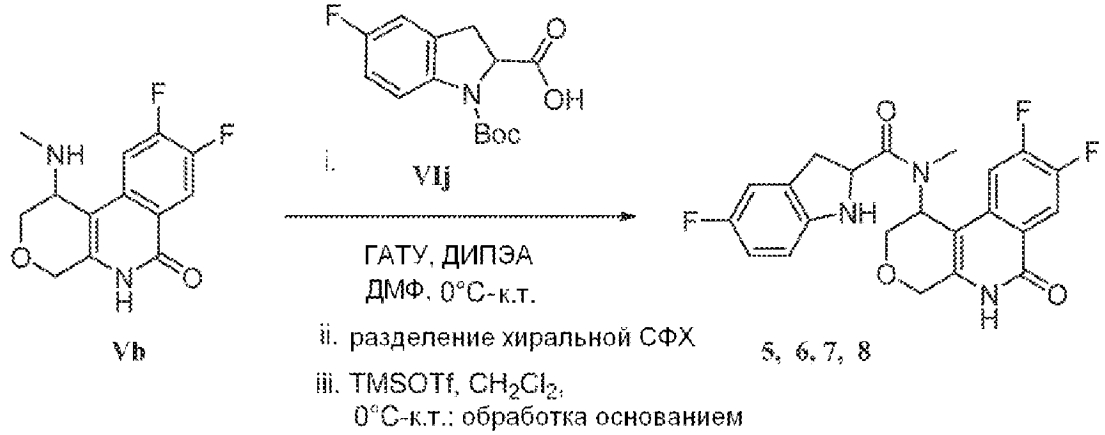
8,9-Дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-он (Vb)



IVb Vb

8,9-Дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-он синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **Va**, с 87% выходом, из 8,9-дифтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4H,5H)-диона (**IVb**) и метиламина. ЖХМС m/z найдено 267,1 $[M+H]^+$; ВУ=0,45 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,40 (с, 1H), 8,16 (дд, 1H), 7,54 (дд, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 3,63 (дд, 1H), 3,49 (д, 1H), 2,61 (с, 3H).

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид (Соединения 5, 6, 7, и 8)



Vb 5, 6, 7, 8

Стадия i: К перемешиваемому раствору 530 мг (18,8 ммоль, 1,0 экв.) 1-(трет-бутоксикарбонил)-5-фториндолин-2-карбоновой кислоты (**VIj**) в 10 мл ДМФ при комнатной температуре добавляют 1 мл (56,4 ммоль, 3,0 экв.) ДИПЭА и 1,07 г (28,2 ммоль, 1,5 экв.) ГАТУ, и смесь перемешивают в течение 15 минут. К этой смеси добавляют 500 мг (18,8 ммоль, 1,0 экв.) 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (по ТСХ), реакционную смесь разбавляют водой (30 мл) и фильтруют. Полученный твердый продукт промывают пентаном (2×10 мл) с получением *трет*-бутил 2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5-фториндолин-1-карбоксилата в виде смеси четырех стереоизомеров (710 мг).

Стадия ii: Фракционирование этой смеси хиральной препаративной СФХ: способ изократный, подвижная фаза метанол:CO_2-15:85. Колонка: Chiralpak AS (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин дает две фракции: A (300 мг, смесь 2 изомеров) и B (300 мг, смесь 2 изомеров). Отдельные стереоизомеры последовательно разделяют фракционированием хиральной препаративной СФХ каждой из этих двух фракций (A и

B): способ изократный, подвижная фаза метанол:CO_2-25:75. Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Стадия iii: Промежуточные стереоизомеры *трет*-бутил 2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5-фториндолин-1-карбоксилата, выделенные как описано выше, каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, как описано выше для **Соединений 3** и **4** (**Стадия ii**). Диастереомерные пары разделенных энантиомеров назначают на основе времени удерживания ЖХМС и идентичности ^{1}H ЯМР.

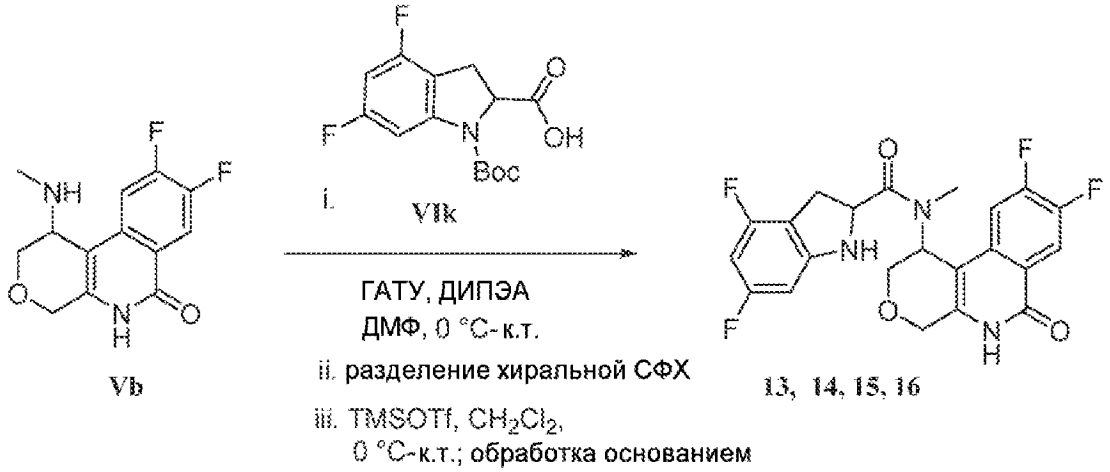
Стереоизомер Ia (Соединение 5): очищен титрованием с 20 мл диэтилового эфира. ЖХМС: m/z найдено 430,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,00 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,65 (с, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,85-6,83 (м, 1H), 6,78-6,73 (м, 1H), 6,58-6,55 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,75-4,71 (м, 1H), 4,61-4,57 (д, 1H), 4,44-4,40 (д, 1H), 4,03-4,00 (д, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,15 мин, Колонка: Chiralpak AS-H3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола (с 0,2% ДЭА в качестве модификатора), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Стереоизомер IIa (Соединение 6, энантиомер Соединения 5): очищен титрованием с диэтиловым эфиром (20 мл), затем препаративной ВЭЖХ (Колонка: X BRIDGE (19×250, 5 мкм) Подвижная фаза A: 10 мм бикарбоната аммония в воде, Подвижная фаза B: Ацетонитрил, Градиент, Скорость потока: 15 мл/мин. ЖХМС: m/z найдено 430,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,00 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,65 (с, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,85-6,83 (м, 1H), 6,78-6,73 (м, 1H), 6,58-6,55 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,75-4,71 (м, 1H), 4,61-4,57 (д, 1H), 4,44-4,40 (д, 1H), 4,03-4,00 (д, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,04 мин, Колонка: Chiralpak AS-H3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола (с 0,2% ДЭА в качестве модификатора), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Стереоизомер Ib (Соединение 7): очищен титрованием с 10 мл диэтилового эфира. ЖХМС: m/z найдено 430,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,83 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,65 (с, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 6,89-6,86 (м, 1H), 6,77-6,72 (м, 1H), 6,54-6,51 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,75-4,71 (м, 1H), 4,61-4,57 (д, 1H), 4,44-4,40 (д, 1H), 4,01-3,98 (д, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,37-3,20 (м, 2H), 2,86 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,07 мин, Колонка: Chiralpak AS-H3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 25% метанола (с 0,2% ДЭА в качестве модификатора), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Стереоизомер IIb (Соединение 8, энантиомер Соединения 7): очищен титрованием с 10 мл диэтилового эфира. ЖХМС: m/z найдено 430,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,83 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,65 (с, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 6,98-6,96 (м, 1H), 6,85-6,83 (м, 1H), 6,74-6,71 (м, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,88-4,84 (м, 1H), 4,61-4,57 (д, 1H), 4,45-4,41 (д, 1H), 4,04-4,01 (д, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 1H), 2,87 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,65 мин, Колонка: Chiralpak AS-H3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола (с 0,2% ДЭА в качестве модификатора), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид (Соединения 13, 14, 15, 16)



N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и рацемического 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,6-дифториндолин-2-карбоновой кислоты (**VIk**).

Стереоизомер Ia (Соединение 13): ЖХМС: m/z найдено 448,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,94 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,67 (с, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,62 (м, 1H, обмениваемый), 6,27-6,22 (м, 2H), 5,50 (м, 1H), 4,89-4,86 (м, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,45-4,41 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,70 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола (с 0,2% ДЭА в качестве модификатора), Скорость потока: 3,0 г/мин.

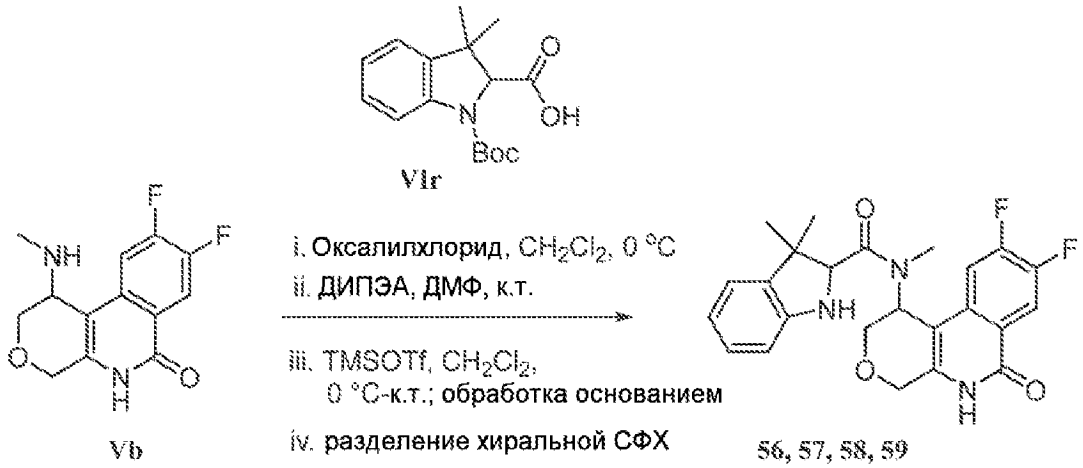
Стереоизомер IIa (Соединение 14, энантиомер 13): ЖХМС: m/z найдено 448,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,94 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,67 (с, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,51 (м, 1H, обмениваемый), 6,27-6,22 (м, 2H), 5,50 (м, 1H), 4,89-4,86 (м, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,45-4,41 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 4H), 3,29-3,26 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,15 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола (с 0,2% ДЭА в качестве модификатора), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Стереоизомер Ib (Соединение 15): ЖХМС: m/z найдено 448,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,98 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,67 (с, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 6,51 (м, 1H, обмениваемый), 6,25-6,17 (м, 2H), 5,53 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,45-4,41 (м, 1H), 4,05-4,02 (м, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,34-3,30 (м, 1H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,77 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,70 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 25% метанола (с 0,2% ДЭА в качестве модификатора), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Стереоизомер IIb (Соединение 15, энантиомер 16): ЖХМС: m/z найдено 448,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,98 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,67 (с, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 6,53 (м, 1H, обмениваемый), 6,25-6,17 (м, 2H), 5,53 (м, 1H), 4,89-

4,85 (м, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,45-4,41 (м, 1H), 4,05-4,02 (м, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,34-3,30 (м, 1H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,86 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,41 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола (с 0,2% ДЭА в качестве модификатора), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,3,3-триметилиндолин-2-карбоксамид (Соединения 56, 57, 58, 59)



Стадия i: К перемешиваемому раствору 100 мг (0,34 ммоль, 1,0 экв.) 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3, 3-диметилиндолин-2-карбоновой кислоты (**VIr**, один энантиомер) в 2,0 мл дихлорметана при 0°C, 65 мкл (0,686 ммоль, 2,0 экв.) добавляют оксалилхлорид, и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и затем азеотропируют с толуолом (2×5 мл) с получением коричневого сиропа, который разбавляют сухой дихлорметан (2 мл) и добавляют к перемешиваемому раствору 90 мг (0,34 ммоль, 1,0 экв.) 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) в 1 мл ДМФ при 0°C, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Дихлорметан удаляют при пониженном давлении и реакционную смесь выливают в ледяную воду (20 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и промывают водой (20 мл). Неочищенный продукт растирают с н-пентаном (10 мл) с получением 180 мг (0,33 ммоль, 60%) трет-бутил 2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-3,3-диметилиндолин-1-карбоксилата (смесь двух диастереоизомеров) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия ii: *трет*-Бутил 2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-3,3-диметилиндолин-1-карбоксилат превращают в N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,3,3-триметил-индолин-2-карбоксамид по аналогичной методике, описанной выше для **Соединения 3** и **4** (**Стадия ii**). Диастереоизомеры последовательно разделяют препаративной СФХ: способ изократный, подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: DCPAK P4CP (21×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 70 г/мин.

1-(*трет*-Бутоксикарбонил)-3,3-диметилиндолин-2-карбоновой кислоты

(противоположный энантиомер **VIr**) превращают в оставшиеся стереоизомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,3,3-триметил-индолин-2-карбоксамида по аналогичной методике, описанной выше. Диастереомерные пары разделенных энантиомеров назначают на основе времени удерживания ЖХМС и идентичности ^{1}H ЯМР.

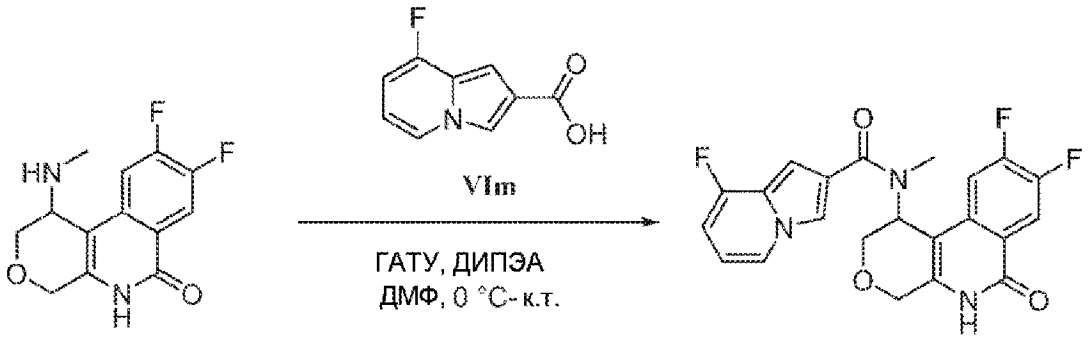
Диастереоизомер IIa (Соединение 56): ЖХМС: m/z найдено 440,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,24 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,5 (с, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,56 (м, 2H), 5,77 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,45 (д, 1H), 3,95-3,87 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,26 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,14 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в ацетонитриле:метаноле, 1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Диастереоизомер Ia (Соединение 57, энантиомер соединения 56): ЖХМС: m/z найдено 440,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,24 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 δ 11,5 (с, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,56 (м, 2H), 5,77 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,45 (д, 1H), 3,95-3,87 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,26 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,27 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в ацетонитриле:метаноле, 1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Диастереоизомер Ib (Соединение 58): ЖХМС: m/z найдено 440,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,51 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,64 (с, 1H), 8,05 (т, 1H), 7,21 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,55 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,53 (д, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,90 (дд, 1H), 2,87 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,17 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,09 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7М Метанольный аммиак в ацетонитриле:метаноле, 1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Диастереоизомер IIb (Соединение 59, энантиомер соединения 58): ЖХМС: m/z найдено 440,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,49 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,64 (с, 1H), 8,05 (т, 1H), 7,21 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,55 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,53 (д, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,90 (дд, 1H), 2,87 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,17 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,56 мин, Колонка: (R, R)-Whelk-01 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в ацетонитриле:метаноле, 1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 9 и 10)



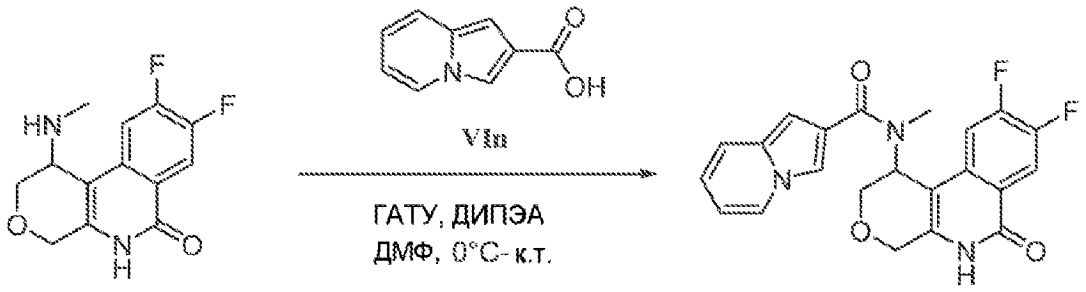
Vb 9, 10

К перемешиваемому раствору 135 мг (0,75 ммоль, 1,0 экв.) 8-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIm**) в 5 мл ДМФ при комнатной температуре добавляют 0,4 мл (2,25 ммоль, 3,0 экв.) ДИПЭА и 343 мг (0,90 ммоль, 1,2 экв.) ГАТУ, и смесь перемешивают в течение 15 минут. К этой смеси добавляют 200 мг (0,75 ммоль, 1,0 экв.) рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляют водой (20 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией. После сушки под вакуумом, полученное твердое вещество растирают с пентаном (15 мл) и фильтруют с получением 258 мг (0,60 ммоль, 78%) рацемического N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамида. Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 105 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 9): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,80 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,69 (шс, 1H), 8,14-8,09 (м, 3H), 7,46-7,41 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,63 (д, 2H), 5,71 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,02 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,89 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 10): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,80 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,69 (шс, 1H), 8,14-8,09 (м, 3H), 7,46-7,41 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,63 (д, 2H), 5,71 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,02 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,36 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 11 и 12)



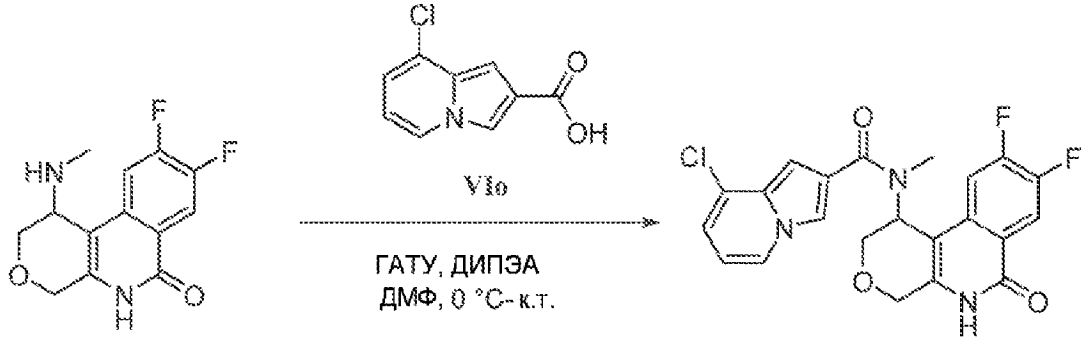
Vb 11, 12

Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (**Vb**) и индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIn**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak-IA (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 11): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,59 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,69 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 6,75-6,72 (м, 1H), 6,64-6,59 (м, 2H), 5,72 (с, 1H), 4,63-4,59 (м, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 3,03 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,95 мин, Колонка: Chiralpak-IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 12): ЖХМС: m/z найдено 410,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,59 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,69 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 6,75-6,72 (м, 1H), 6,64-6,59 (м, 2H), 5,72 (с, 1H), 4,63-4,59 (м, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 3,03 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,46 мин, Колонка: Chiralpak-IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

8-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 17 и 18)



Vb 17, 18

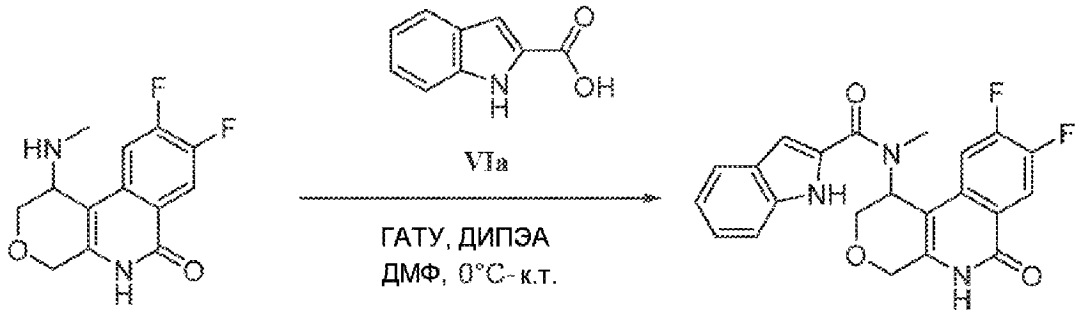
Рацемический 8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-

2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 8-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIo**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-45:55. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5μ, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 17): ЖХМС: m/z найдено 444,2/446,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,11 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,12-8,07 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,66-6,62 (т, 1H), 5,71 (шс, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,02 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,54 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 18): ЖХМС: m/z найдено 444,2/446,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,11 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,68 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,12-8,07 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,66-6,62 (т, 1H), 5,71 (шс, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,02 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,87 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид: (Соединения 21 и 22)



Vb 21, 22

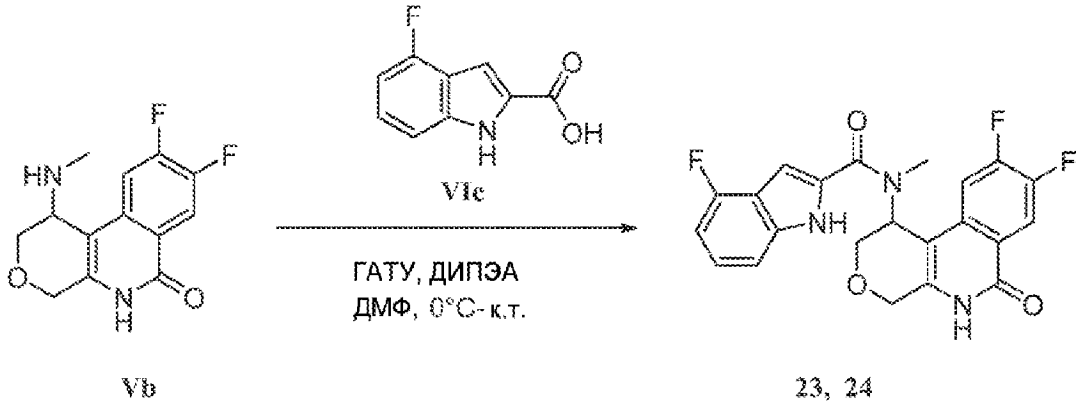
Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-45:55. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 21): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,99 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,71 (шс, 2H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,22 (т, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,95- (с, 1H), 5,77 (д, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,18-4,03 (м, 2H) 3,17 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,57 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 22): ЖХМС: m/z найдено 410,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,99 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,71 (шс, 2H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,22 (т, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,77 (д, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,48 (д,

1H), 4,18-4,03 (м, 2H), 3,17 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,17 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 23 и 24)



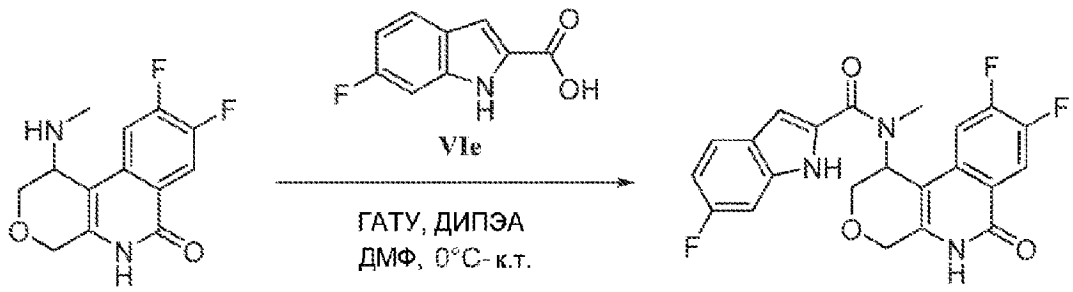
Vb 23, 24

Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIc**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 23): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,16 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,1 (шс, 2H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H) 6,97 (с, 1H), 6,84-6,80 (м, 1H) 5,74 (шс, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,34 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 24): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,16 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,1 (шс, 2H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H) 6,97 (с, 1H), 6,84-6,80 (м, 1H) 5,74 (шс, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,03 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 25 и 26)



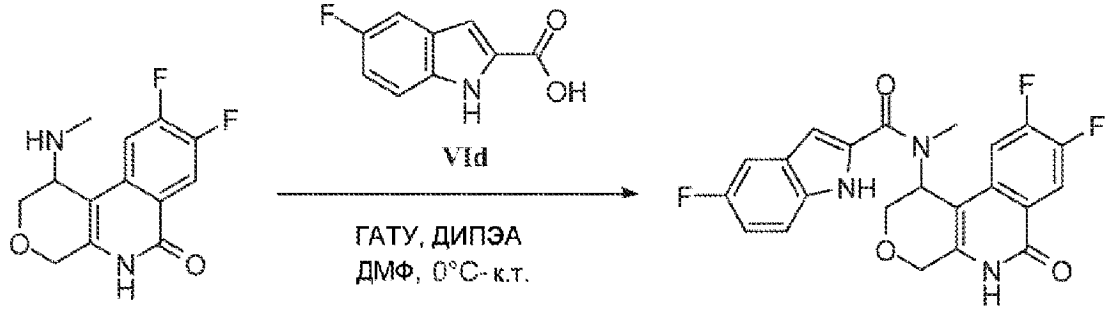
Vb 25, 26

Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIe**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-45:55. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 25): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,14 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,1 (шс, 2H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,95-690 (м, 1H), 5,75 (шс, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,14 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,03 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 26): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,14 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,1 (шс, 2H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,95-690 (м, 1H), 5,75 (шс, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,14 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,73 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 27 и 28)



Vb 27, 28

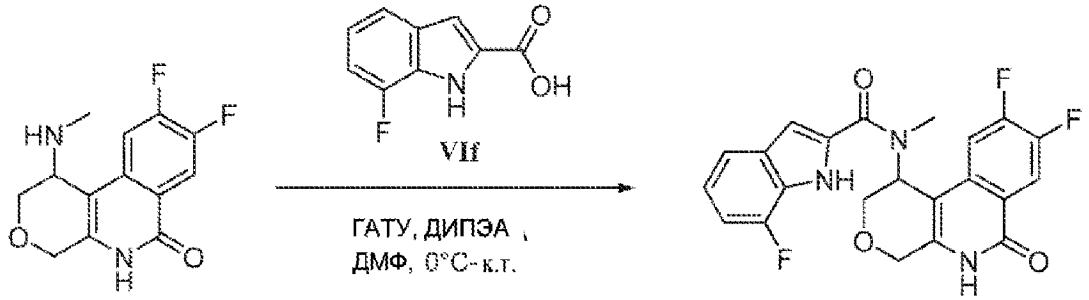
Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-

2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VId**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 27): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,10 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (шс, 1H), 8,12-8,07 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 3H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,56 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 28): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,10 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (шс, 1H), 8,12-8,07 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 3H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,54 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 39 и 40)



Vb **39, 40**

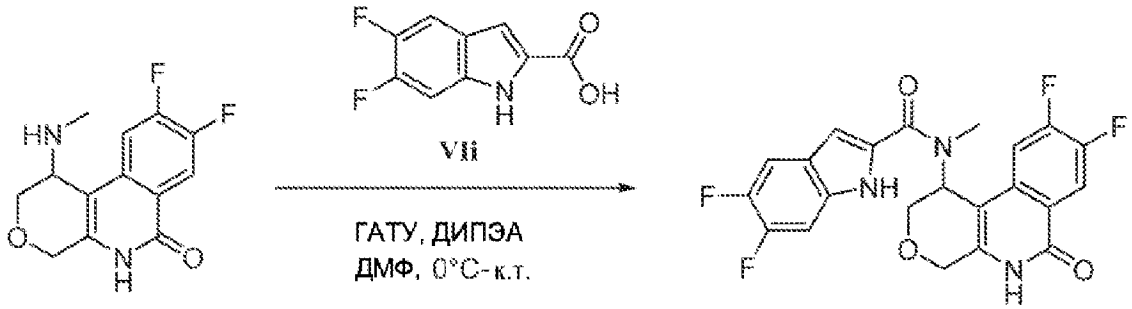
Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIf**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-45:55. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 39): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,11 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (шс, 2H), 8,11 (т, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,09 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,95 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 40): ЖХМС: m/z найдено 428,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,11 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (шс, 2H), 8,10 (т, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,09 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,04 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3

мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 41 и 42)



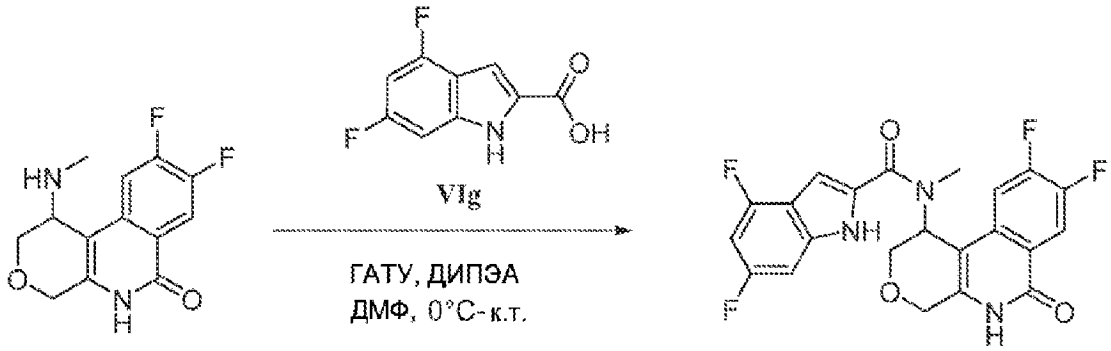
Vb 41, 42

Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше (Соединения **9** и **10**) из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 41): ЖХМС: m/z найдено 446,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,08 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (шс, 1H, обм.), 11,74 (шс, 1H, обм.), 8,12 (дд, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,41 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,20 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 42): ЖХМС: m/z найдено 446,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,08 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (шс, 1H, обм.), 11,74 (шс, 1H, обм.), 8,12 (дд, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,41 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,69 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин. **Энантиомер II (Соединение 42)** также независимо получают хиральным синтезом, начиная с энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) (см. в другом месте настоящего документа).

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 43 и 44)



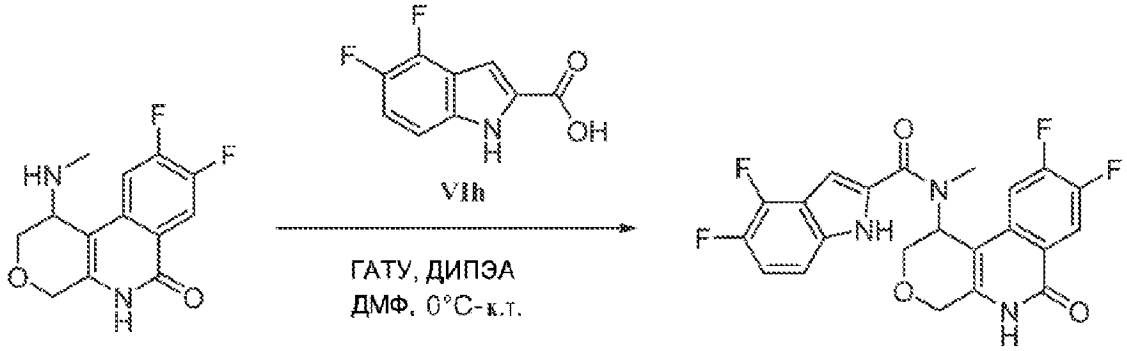
Vb 43, 44

Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIg**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-35:65. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 43): ЖХМС: m/z найдено 446,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,40 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,77-12,11 (шс, 2H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,92-6,87 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,87 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 44): ЖХМС: m/z найдено 446,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,40 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,95 (шс, 2H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,21 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 45 и 46)



Vb 45, 46

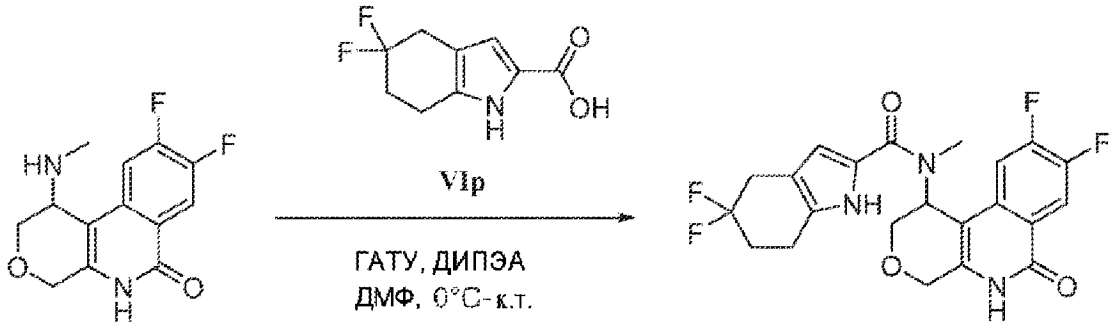
Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-

1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4,5-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIh**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-35:65. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 45): ЖХМС: m/z найдено 446,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,32 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,1 (шс, 2H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 5,73 (шс, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,18 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 46): ЖХМС: m/z найдено 446,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,32 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,1 (шс, 2H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 5,73 (шс, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,54 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 47 и 48)



Vb 47, 48

Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5,5-дифтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIp**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза ацетонитрил/метанол (1:1, об./об.): CO_2-30:60. Колонка: Chiralcel-OX-H (30×250 мм) 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 47): ЖХМС: m/z найдено 446,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,32 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,65 (шс, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,07 (т, 1H), 7,35 (шс, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,05-3,97 (м, 2H), 3,02-2,98 (м, 5H), 2,76 (т, 2H), 2,23-2,18 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,15 мин, Колонка: Chiralcel-OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в ацетонитриле: Метанол 1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 48): ЖХМС: m/z найдено 446,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,32 мин,

(Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 δ 11,65 (шс, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,07 (т, 1H), 7,35 (шс, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,05-3,97 (м, 2H), 3,02-2,98 (м, 5H), 2,76 (т, 2H), 2,23-2,18 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,67 мин, Колонка: Chiralcel-OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в ацетонитриле: Метанол 1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

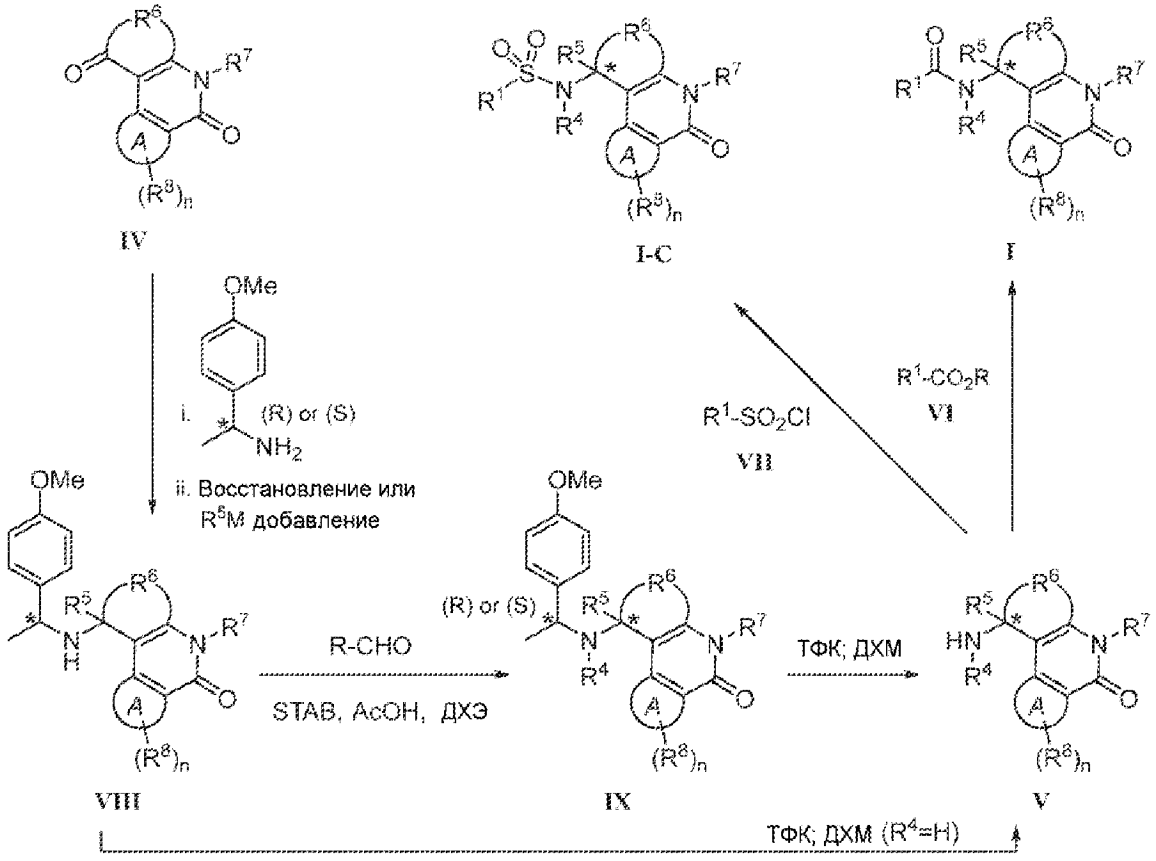
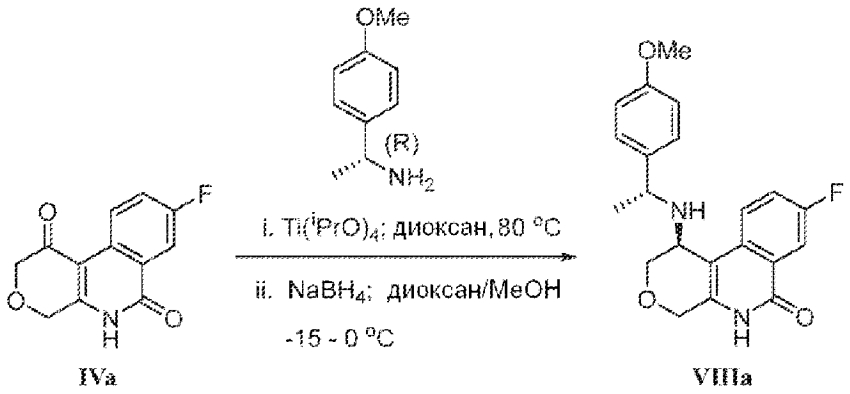


Схема 2

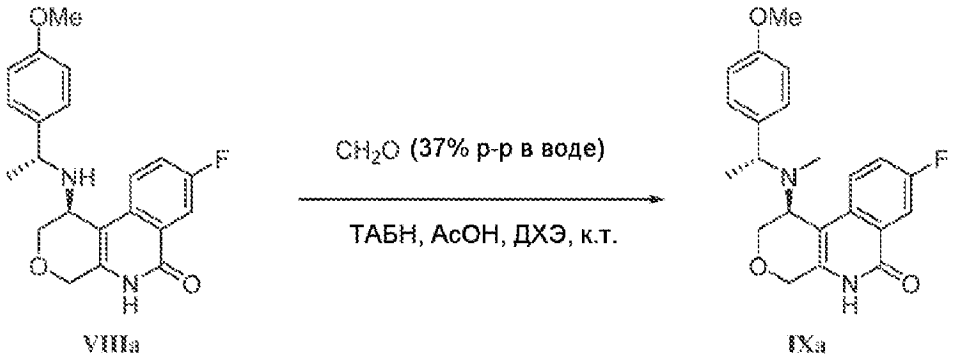
(S)-8-Фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (VIIIa)



Тетраизопропоксититан (1,95 мл, 6,43 ммоль) добавляют к смеси 8-фтор-4,5-дигидропирано[3,4-c]изохинолин-1,6-диона (**IVa**, 500 мг, 2,14 ммоль) и (1R)-1-(4-метоксифенил)этанамина (400 мкл, 2,65 ммоль), объединяют в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь перемешивают под азотом при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют 5 мл диоксана, затем охлаждают до -12°C и обрабатывают боргидридом натрия (162 мг, 4,29

ммоль) в 10 мл безводного MeOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, позволяя охлаждающей бане нагреваться до 0°C. Перемешивание продолжают в течение 30 мин при 0°C, и реакцию затем гасят добавлением 3 мл насыщенного раствора соли и 15 мл EtOAc при 0°C. Смесь выливают в перемешиваемую смесь 10 мл насыщенного раствора соли и 40 мл EtOAc и выдерживают при комнатной температуре. Через 15 мин смесь фильтруют через CELITE®, и фильтровальную лепешку промывают дополнительными 40 мл EtOAc. Объединенный фильтрат сушат на сульфате натрия, фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде смеси диастереомеров (S)-8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она и (R)-8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она, в диастереомерном отношении (д.о.) ~5:1 (по интеграции ЖХМС ДМД). Основной диастереоизомер выделяют флэш-хроматографией (силикагель, MeOH/ДХМ 0-2%, 15 мин градиент, затем 2% изократный, MeOH/ДХМ) с получением (S)-8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**VIIIa**, 522,0 мг, 66% выход; д.о.=49:1 по интеграции ЖХМС ДМД). ЖХМС: m/z найдено 369,3 $[M+H]^+$; ВУ=0,59, (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,12 (с, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,47 (дддд, 1H), 7,34-7,23 (м, 2H), 6,92-6,80 (м, 2H), 4,63 (д, 1H), 4,56-4,47 (м, 1H), 4,17-4,03 (м, 2H), 3,87 (т, 1H), 3,78 (д, 3H), 3,52 (дд, 1H), 1,45 (дд, 3H).

(S)-8-Фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (IXa)

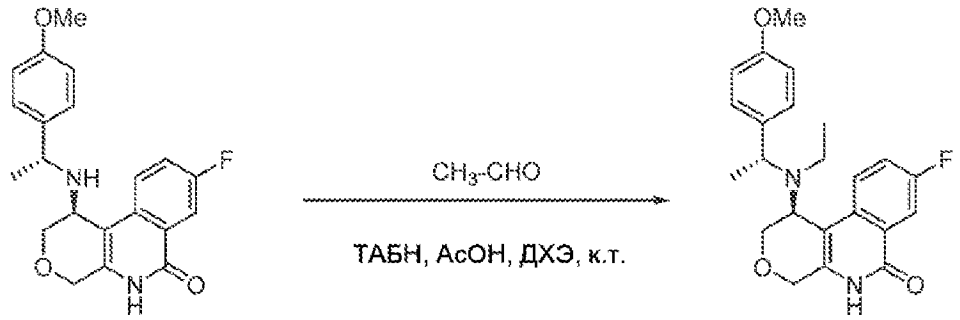


VIIIa IXa

Смесь энантиомерно чистого (S)-8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (**VIIIa**, 120 мг, 0,33 ммоль), водного раствора (37%) формальдегида (70 мкл, 0,85 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (124 мг, 0,59 ммоль) и уксусной кислоты (34 мкл, 0,59 ммоль) перемешивают в 1,2-дихлорэтане (1,5 мл) в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем разбавляют 5 мл дихлорметана и нейтрализуют 1 M водным NaOH. Водную фазу дважды экстрагируют дихлорметаном, и объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (1,5 мл), сушат (сульфат натрия) и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Продукт дополнительно очищают флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан) с получением энантиомерно чистого (S)-8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она

(**IXa**, 80,6 мг, 65%). ЖХМС: m/z найдено 383,3 $[M+H]^+$; ВУ=2,09, (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,05 (с, 1Н), 8,23 (дд, 1Н), 8,05 (дд, 1Н), 7,48 (ддд, 1Н), 7,19-7,11 (м, 2Н), 6,83-6,74 (м, 2Н), 4,67 (д, 1Н), 4,57-4,48 (м, 1Н), 4,46 (д, 1Н), 4,20 (с, 1Н), 3,92 (кв, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 3,63 (дд, 1Н), 2,16 (с, 3Н), 1,50 (д, 3Н).

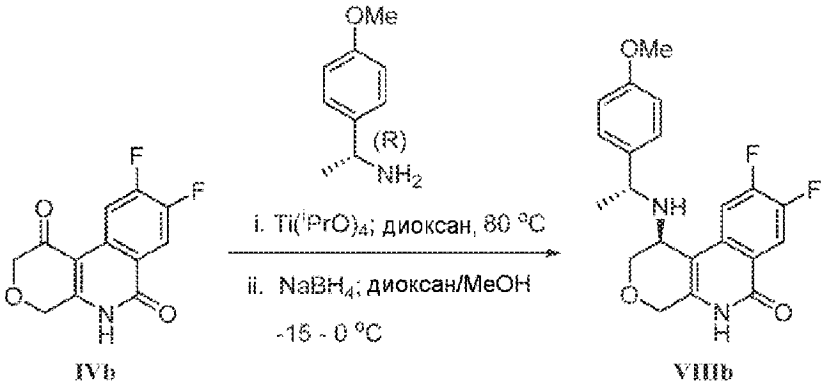
(S)-1-(Этил((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-8-фтор-1,5-дигидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4Н)-он (IXb)



VIIIa IXb

Энантиомерно чистый (S)-1-(этил((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-8-фтор-1,5-дигидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4Н)-он синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **IXa**, с 86% выходом, начиная с энантиомерно чистого (S)-8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4Н)-она (**VIIIa**) и ацетальдегида. ЖХМС m/z найдено 397,4 $[M+H]^+$; ВУ=0,64 мин (Способ В); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,03 (с, 1Н), 8,11 (дд, 1Н), 8,02 (дд, 1Н), 7,39 (ддд, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,74-6,65 (м, 2Н), 4,77 (д, 1Н), 4,64-4,49 (м, 2Н), 4,19-4,06 (м, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 3,66 (дд, 1Н), 2,83 (дкв, 1Н), 2,72 (дкв, 1Н), 1,48 (д, 3Н), 0,90 (т, 3Н).

(S)-8,9-Дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4Н)-он (VIIIb)



IVb VIIIb

Энантиомерно чистый (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4Н)-он синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **VIIIa**, с 69% выходом, начиная с 8,9-дифтор-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4Н,5Н)-диона (**IVb**) и (1R)-1-(4-метоксифенил)этанамина. ЖХМС m/z найдено 387,27 $[M+H]^+$; ВУ=0,60 мин (Способ В); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,29 (шс, 1Н), 8,14 (дд, 1Н), 7,67 (дд, 1Н), 7,31-7,27 (м, 2Н), 6,90-6,79 (м, 2Н), 4,61 (д, 1Н), 4,55-4,46 (м, 1Н), 4,23-4,15 (м, 1Н), 4,08 (кв, 1Н), 3,84-3,76 (м, 1Н), 3,78 (с, 3Н), 3,54 (дд, 1Н), 1,75 (шс, 1Н), 1,47 (д, 3Н). Абсолютная конфигурация **VIIIb** однозначно определяется

рентгеновской кристаллографией.

Рентгеновское определение структуры **VIIIb**

Кристаллы **VIIIb** выращивают паровой диффузией, с применением дихлорметана в качестве растворителя и 1:2 *об./об.* диэтилового эфира:гексана в качестве антирастворителя. **VIIIb** (Молекулярная формула: $C_{21}H_{20}F_2N_2O_3$) кристаллизуется в моноклинной пространственной группе C2 (систематические отсутствия hkl: h+k=нечетное) с a=16,6854(3)Å, b=7,42270(10)Å, c=30,0803(5)Å, β=93,8300(10)°, V=3717,15(10)Å^3, Z=8 и d_{calc}=1,381 г/см^3. Данные рентгеновской интенсивности собирают на дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy-S [1], оборудованном датчиком площади HPC (HyPix-6000HE), и с применением конфокального многослойного оптико-монохроматированного облучения Cu-Kα (λ=1,54184 Å) при температуре 100 K. Предварительную индексацию проводят из серии из шестидесяти 0,5° ротационных рамок с воздействием 0,5 секунд для θ=±47,199° и 2 секунды для θ=107,75°. Всего 6758 рамок (53 прогонов) собирают с применением ω сканирования с расстоянием от кристалла до датчика 34,0 мм, шириной вращения 0,5° и воздействием 0,5 секунд для θ=±47,199° и 2 секунды для θ=107,75° и -86,25°.

Ротационные рамки интегрируют с помощью CrysAlisPro [2], в результате чего получают список неусредненных значений F^2 и σ(F^2). Всего измерено 42362 отражения в диапазонах 5,89 ≤ 2θ ≤ 148,978°, -19 ≤ h ≤ 20, -9 ≤ k ≤ 9, -37 ≤ l ≤ 37, что дает 7486 уникальных отражений (R_{int}=0,0573). Данные интенсивности корректируют на эффекты Лоренца и поляризации, а также на поглощение с использованием SCALE3 ABSPACK [3] (минимальное и максимальное пропускание 0,5308, 1,0000). Структуру определяют прямыми способами - SHELXT [4]. В асимметричном звене находятся две кристаллографически независимые молекулы. Уточнение выполняют полноматричным методом наименьших квадратов на F^2 с использованием программы SHELXL-2018 [5]. При уточнении используют все отражения. Используют схему взвешивания: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0530P)^2+10,5599P]$, где $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$. Атомы, отличные от водорода, уточняют анизотропно, и атомы водорода уточняю с использованием модели «наездника». Уточнение сводят к R1=0,0573 и wR2=0,1568 для 7232 наблюдаемых отражений, для которых F > 4σ(F) и R1=0,0585 и wR2=0,1575 и GOF=1,136 для всех 7486 уникальных не нулевых отражений и 509 переменных. Максимальное Δ/σ в конечном цикле наименьших квадратов составляет 0,001, и два наиболее заметных пика в окончательной разности Фурье составляют +0,44 и -0,30 e/Å^3. Параметр y абсолютной структуры Хофта [6] рассчитывают с использованием PLATON [7]. Полученное значение составляет y=0,03(4), что указывает на то, что абсолютная структура назначена правильно. Параметр Флэка [7] уточняют до аналогичного значения 0,03(5). Если эти параметры равны 0 (в пределах 3 стандартных отклонений), то абсолютная структура назначена правильно; если они равны 1, моделируют противоположный энантиомер.

В таблице 1 приведена информация о ячейке, параметры сбора данных и данные уточнения для **VIIIb**, тогда как окончательные позиционные и эквивалентные тепловые

параметры для **VIIIb** представлены в таблице 2. На ФИГ. 1 дано представление ORTEP **VIIIb** с отображенными тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%, определяя абсолютную конфигурацию **VIIIb** как (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он.

Таблица 1. Суммарные данные определения структуры **VIIIb**

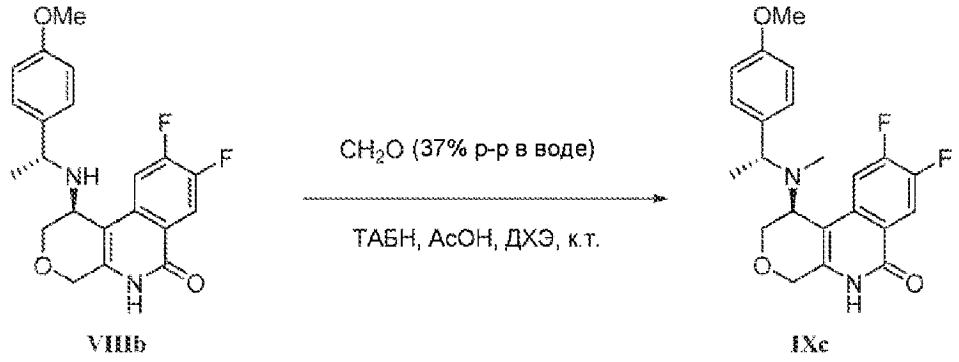
Эмпирическая формула	$C_{21}H_{20}F_2N_2O_3$
Масса формулы	386,39
Дифрактометр	Rigaku XtaLAB Synergy-S (HyPix-6000HE)
Температура/K	100
Кристаллическая система	моноклинная
Пространственная группа	C2
a	16,6854(3)Å
b	7,42270(10)Å
c	30,0803(5)Å
β	93,8300(10)°
Объем	3717,15(10)$Å^3$
Z	8
d_{calc}	1,381 г/$см^3$
μ	0,894 $мм^{-1}$
F(000)	1616,0
Размер кристалла, мм	0,36 × 0,26 × 0,06
Интервал 2θ для сбора данных	5,89-148,978°
Интервалы индексов	$-19 \leq h \leq 20$, $-9 \leq k \leq 9$, $-37 \leq l \leq 37$
Собранные отражения	42362
Независимые отражения	7486[R(int)=0,0573]
Данные/ограничения/параметры	7486/1/509
Степень согласия на F^2	1,136
Конечные индексы R [I>=2σ (I)]	R_1=0,0573, wR_2=0,1568
Конечные индексы R [все данные]	R_1=0,0585, wR_2=0,1575
Наибольший пик/впадина дифференциации	0,44/-0,30 e$Å^{-3}$
Параметр Хофта	0,03(4)
Параметр Флэка	0,03(5)

Таблица 2. Уточненные позиционные параметры **VIIIb**

Атом	**x**	**y**	**z**	**U(экв)**

F1	0,53964(16)	0,9183(5)	0,28261(10)	0,0414(8)
F2	0,64570(17)	0,9539(4)	0,35198(9)	0,0335(6)
O1	0,91635(19)	0,8385(5)	0,29191(11)	0,0350(8)
O2	0,81651(18)	0,7785(5)	0,09999(10)	0,0284(7)
O3	0,6019(2)	-0,0081(4)	0,01054(11)	0,0316(8)
N1	0,8876(2)	0,8172(6)	0,21736(12)	0,0268(8)
N2	0,6610(2)	0,6667(5)	0,13236(12)	0,0236(8)
C1	0,7503(3)	0,9006(7)	0,10239(15)	0,028(1)
C2	0,7005(3)	0,8421(6)	0,14046(14)	0,0225(9)
C3	0,7548(3)	0,8332(6)	0,18293(14)	0,0257(9)
C4	0,7241(2)	0,8526(6)	0,22650(15)	0,0216(8)
C5	0,6412(3)	0,8681(6)	0,23338(15)	0,0270(9)
C6	0,6186(3)	0,8990(7)	0,27511(16)	0,0289(10)
C7	0,6727(3)	0,9165(7)	0,31171(15)	0,0274(10)
C8	0,7536(3)	0,8962(6)	0,30678(15)	0,0260(9)
C9	0,7797(3)	0,8623(6)	0,26428(15)	0,0243(9)
C10	0,8651(3)	0,8407(7)	0,25954(15)	0,0277(9)
C11	0,8340(3)	0,8166(6)	0,18008(15)	0,0239(9)
C12	0,8740(3)	0,8017(7)	0,13666(14)	0,0288(10)
C13	0,5931(3)	0,6696(6)	0,09788(14)	0,0230(9)
C14	0,5911(3)	0,4920(6)	0,07310(15)	0,0241(9)
C15	0,6157(3)	0,4813(6)	0,03014(16)	0,0294(10)
C16	0,6197(3)	0,3177(7)	0,00738(15)	0,0280(9)
C17	0,5987(3)	0,1618(6)	0,02841(15)	0,0256(9)
C18	0,5716(3)	0,1693(6)	0,07129(16)	0,0279(10)
C19	0,5684(3)	0,3320(6)	0,09336(15)	0,0245(9)
C20	0,5155(3)	0,7111(7)	0,12072(16)	0,0296(10)
C21	0,6330(4)	-0,0232(7)	-0,03217(16)	0,0379(12)

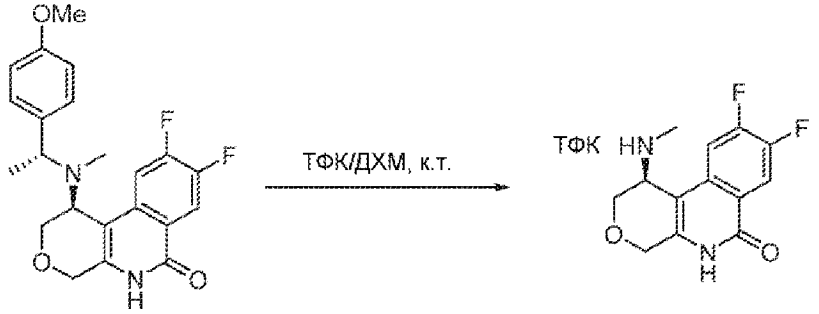
(S)-8,9-Дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (IXc)



VIIIb IXc

Энантиомерно чистый (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **IXa**, с 82% выходом, начиная с энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**VIIIb**). ЖХМС m/z найдено 401,3 $[M+H]^+$; ВУ=2,24 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,01 (с, 1H), 8,14 (дд, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 6,85-6,74 (м, 2H), 4,70 (д, 1H), 4,53 (дд, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,19-4,06 (м, 1H), 3,90 (кв, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,63 (дд, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,51 (д, 3H).

(S)-8,9-Дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он

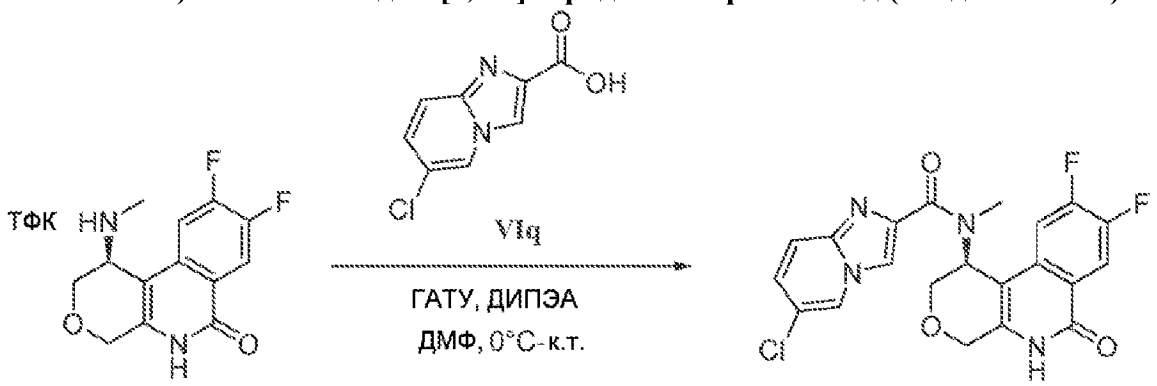


IXc Vb

(S)-8,9-Дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (**IXc**, 1,93 г, 4,82 ммоль) перемешивают в течение ночи с трифторуксусной кислотой (20 мл, 175,4 ммоль) в дихлорметане (20,0 мл) при комнатной температуре, под азотом. Реакционную смесь затем обрабатывают 40 мл MeOH и смесь перемешивают в течение 20 мин, когда темно-фиолетовая непрозрачная смесь превращается в желтый прозрачный раствор. Летучие вещества выпаривают, и остаток дополнительно сушат азеотропным выпариванием с 1:1 *об./об.* смесью метанол/толуол, затем один раз толуолом. Растирание с диэтиловым эфиром в течение 15 мин дает осадок, который собирают фильтрацией, промывают диэтиловым эфиром, и сушат в высоком вакууме с получением энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она в виде моно-трифторацетата (1,67 г, 91%). ЖХМС найдено m/z 267,2 $[M+H]^+$; ВУ=0,47 мин (Способ В); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,17 (дд, 1H), 7,83 (дд, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,76-4,60 (м, 2H), 4,58 (с, 1H), 4,51 (дд, 1H), 3,98 (дд, 1H), 2,86 (с, 3H). Часть соли ТФК **Vb**, полученной выше, разделяют между этилацетатом и насыщенным бикарбонатом натрия. Водную фазу

затем экстрагируют этилацетатом, обеспечивая pH > 8,5 после конечной экстракции, и объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия, фильтруют, растворитель выпаривают при пониженном давлении и твердый остаток затем сушат в высоком вакууме с получением энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) в виде свободного основания. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (шс, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,73 (дд, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,22 (дд, 1H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,33 (с, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,90 (шс, 1H).

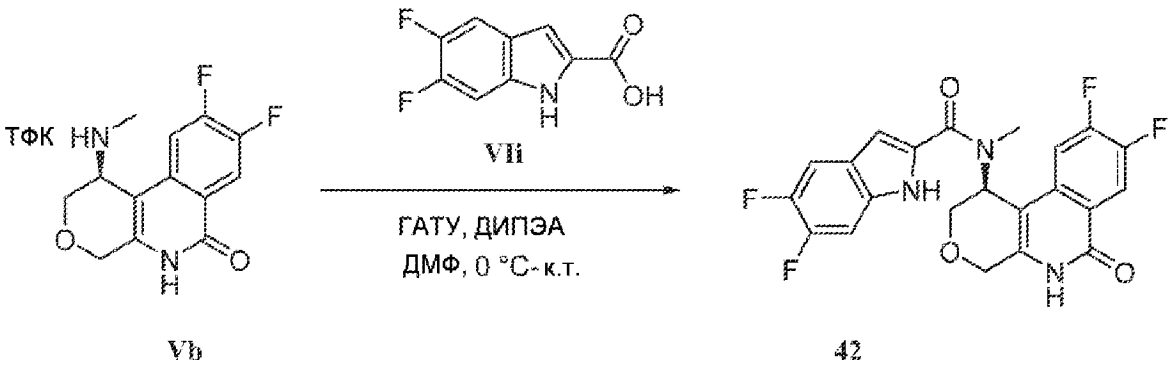
(S)-6-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 51)



Vb **51**

Перемешиваемый раствор 6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIq**, 39 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ (1 мл) обрабатывают ДИПЭА (125 мкл, 0,71 ммоль) и ГАТУ (81 мг, 0,21 ммоль) при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляют энантиомерно чистый (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он, (**Vb**, 70 мг соли ТФК, 0,19 ммоль) и реакцию продолжают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 5 мл насыщенного бикарбоната натрия, и затем дважды экстрагируют этилацетатом (30 мл каждый). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли один раз (10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 0-100% в течение 5 мин, затем изократный 100% этилацетат) с получением энантиомерно чистого (S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамида (46 мг, 55%): ЖХМС m/z найдено 445,2/447,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,83 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (д, 1H), 8,94 (дд)*, 8,86 (дд, 1H), 8,46 (д)*, 8,40 (д, 1H), 8,11 (ддд, 1H), 7,76 (дд)*, 7,73-7,62 (м, 1H), 7,45-7,33 (м)*, 6,37 (с)*, 5,72 (с, 1H), 4,61 (дд, 1H), 4,45 (т, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 4,01 (ддд, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,80 (с).* (ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает наблюдаемые сигналы незначительного амидного ротамера).

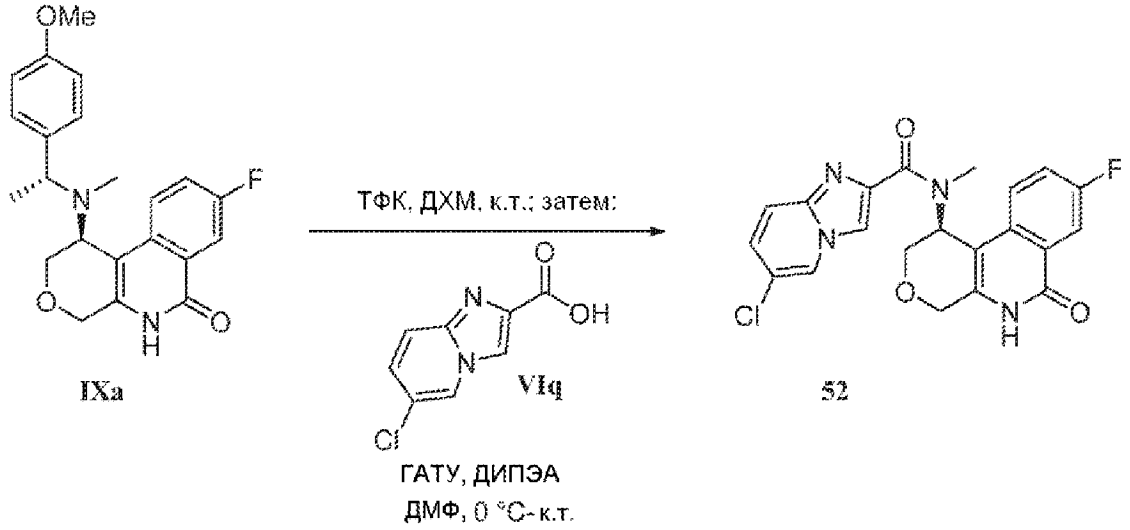
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 42)



Vb 42

Энантиомерно чистый (с)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше (Соединение **51**) из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). ЖХМС: m/z найдено 446,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,08 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (шс, 1H, обм.), 11,74 (шс, 1H, обм.), 8,12 (дд, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,41 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,15 (с, 3H).

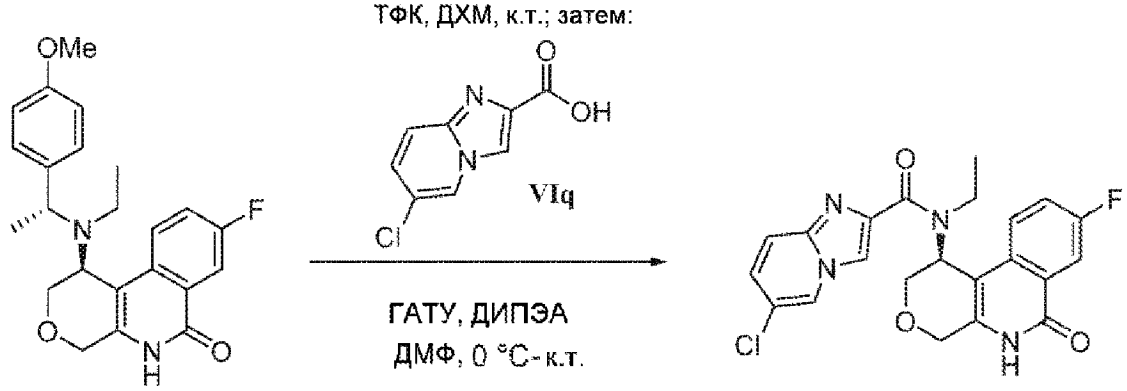
(S)-6-Хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 52)



Энантиомерно чистый (S)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерного (S)-8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-6(4H)-она (**IXa**) и 6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIq**). ЖХМС m/z найдено 427,2/428,8 $[M+H]^+$; ВУ=2,56 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,69 (ддд, 1H), 8,41 (д)*, 8,28-8,23 (м, 1H), 8,02-7,92 (м, 1H), 7,70 (дт, 1H), 7,66-7,43 (м, 2H), 7,38 (дт, 1H), 6,40 (с)*, 5,86 (с, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,62-4,49 (м, 1H), 4,45 (д)*, 4,39-4,30 (м, 1H), 4,10 (ддд, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,95 (с)*. (ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает наблюдаемые сигналы незначительного амидного ротамера).

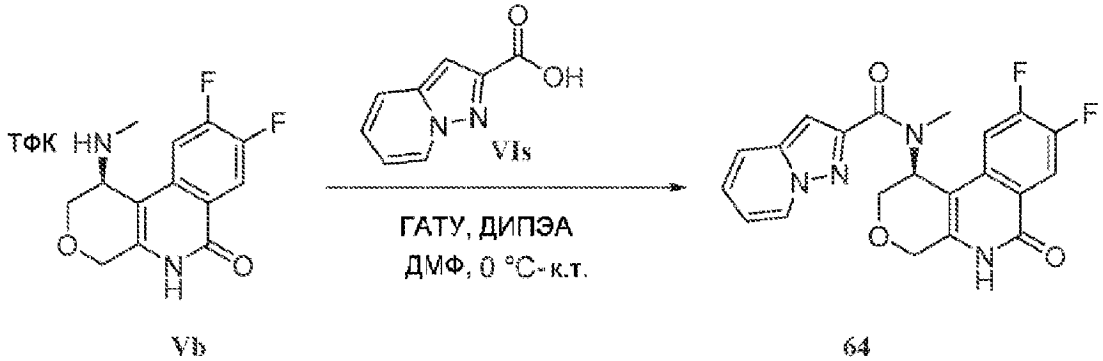
(S)-6-Хлор-N-этил-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-

c]изохинолин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 53)



Энантиомерно чистый (S)-6-хлор-N-этил-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-1-(этил((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-8-фтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**IXb**) и 6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIq**). ЖХМС m/z найдено 441,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,93 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,74-8,69 (м, 1H)*, 8,69-8,65 (м, 1H)*, 8,39 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,96 (ддд, 2H, перекрывающиеся сигналы двух ротамеров), 7,74-7,43 (м, 6H, перекрывающиеся сигналы двух ротамеров), 7,38 (дд, 1H), 7,35 (дд)*, 6,36 (с)*, 5,90 (с, 1H), 4,69 (д, 2H, перекрывающиеся сигналы двух ротамеров), 4,55 (т, 2H, перекрывающиеся сигналы двух ротамеров), 4,43 (д, 1H)*, 4,29 (д, 1H), 4,12-3,97 (м, 3H, перекрывающиеся сигналы двух ротамеров), 3,71-3,41 (м, 3H, перекрывающиеся сигналы двух ротамеров), 0,94 (т, 3H)*, 0,82 (т, 3H). (ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает различимые сигналы незначительного ротамера в почти 1:1 смеси.)

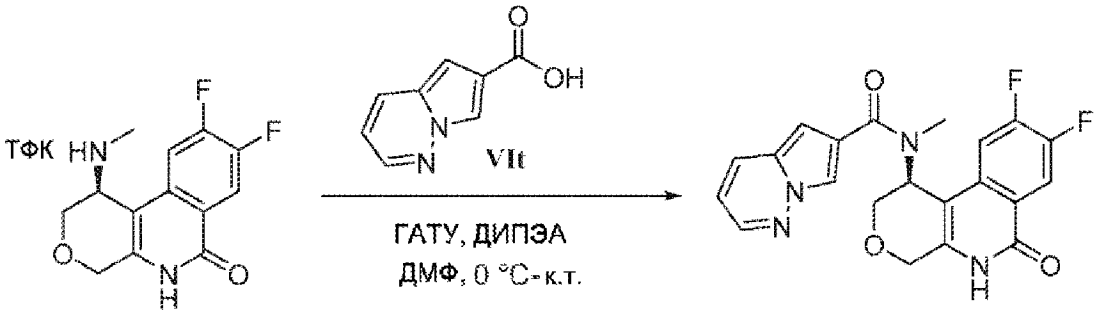
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 64)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и пиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIs**). ЖХМС m/z найдено 411,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,28 мин

(Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,35 (с, 1H), 8,42 (дкв, 1H), 8,20 (дт, 1H), 7,69-7,48 (м, 2H), 7,33-7,10 (м, 2H), 6,97-6,79 (м, 2H), 6,09 (с*), 5,97-5,91 (м, 1H), 4,85 (дд, 1H), 4,72-4,59 (м, 1H), 4,51-4,40 (м, 1H), 4,17-4,00 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,01 (с)*. (ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает наблюдаемые сигналы незначительного амидного ротамера.)

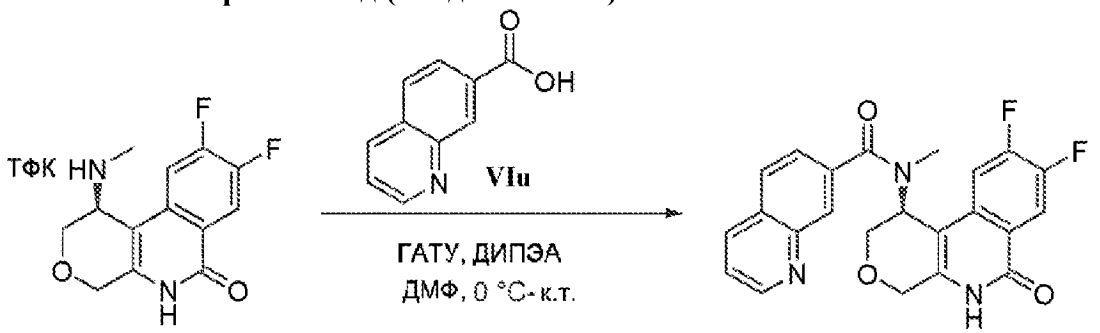
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид (Соединение 65)



Vb **65**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и пирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоновой кислоты (**VIt**). ЖХМС m/z найдено 411,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,35 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,70 (с, 1H), 8,20 (дд, 1H), 8,13-7,97 (м, 2H), 7,73 (дд, 1H), 7,49 (дд, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,57 (дд, 1H), 5,88 (д, 1H), 4,78 (д, 1H), 4,67-4,57 (м, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,07 (дд, 1H), 3,13 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид (Соединение 66)

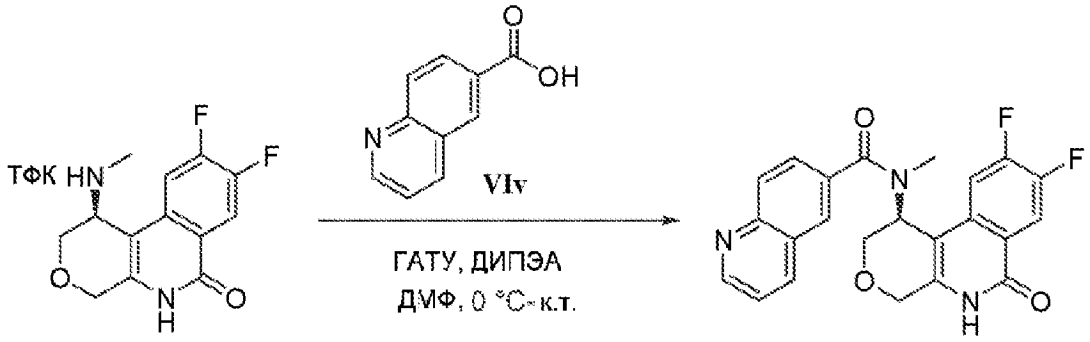


Vb **66**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и хинолин-7-карбоновой кислоты (**VIu**). ЖХМС m/z найдено 422,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,30 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,29 (с, 1H), 8,96 (дд, 1H), 8,28-8,14 (м, 2H), 8,15-8,00 (м, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,67-7,56 (м, 2H), 7,47 (дд, 1H), 5,96-5,91 (м, 1H), 4,83 (д, 1H), 4,72-4,63 (м, 1H), 4,53-

4,45 (м, 1H), 4,18-4,06 (м, 1H), 2,92 (с, 3H).

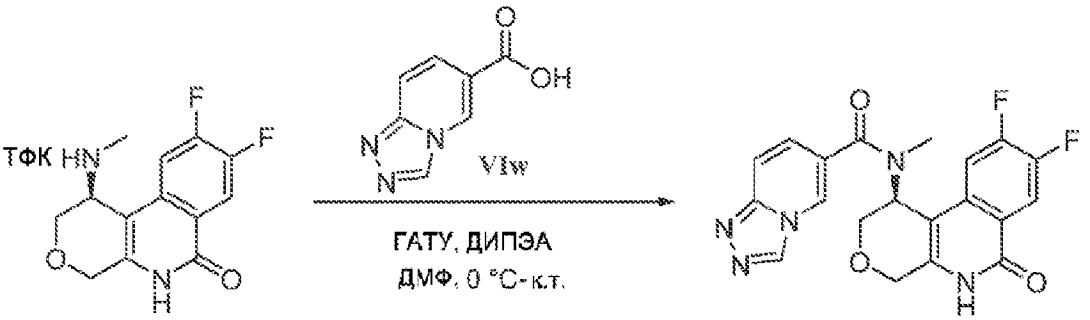
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид (Соединение 67)



Vb 67

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и хинолин-6-карбоновой кислоты (**VIv**). ЖХМС m/z найдено 422,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,19 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,29 (с, 1H), 8,98 (дд, 1H), 8,30-8,13 (м, 3H), 7,92 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 4,84 (д, 1H), 4,74-4,64 (м, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,13 (дд, 1H), 2,89 (с, 3H).

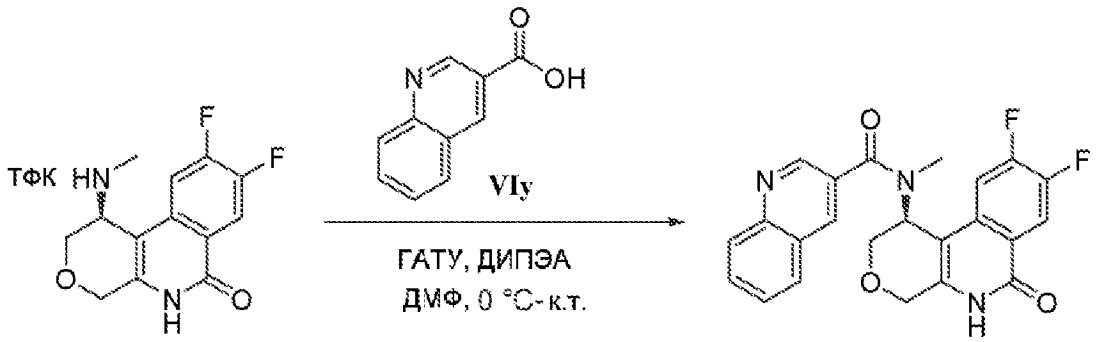
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид (Соединение 70)



Vb 70

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (**VIw**). ЖХМС m/z найдено 412 $[M+H]^+$; ВУ=2,08 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 9,22 (д, 1H), 8,81-8,75 (м, 1H), 8,17 (дд, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 5,81 (д, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,12 (дд, 1H), 2,98 (с, 3H).

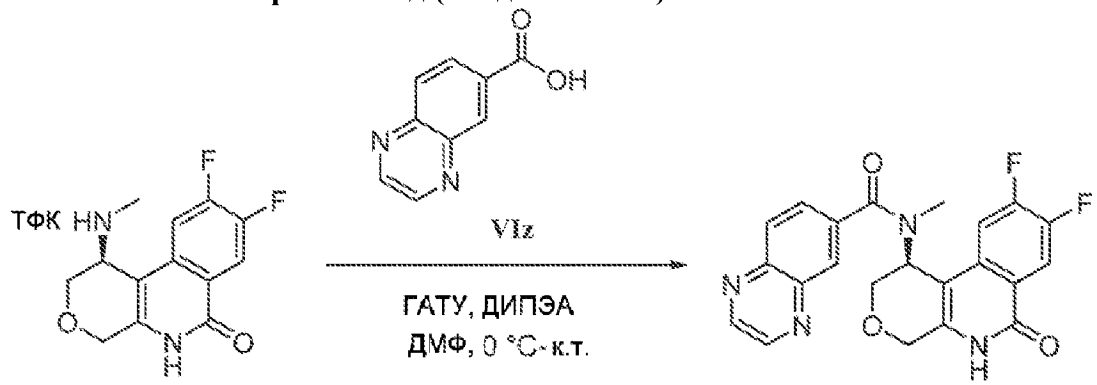
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид (Соединение 71)



Vb **71**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и хинолин-3-карбоновой кислоты (**VIy**). ЖХМС m/z найдено 422,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,16 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,42-12,37 (м, 1H), 8,96 (д, 1H), 8,30-8,20 (м, 2H), 8,17-8,10 (м, 1H), 7,91-7,84 (м, 1H), 7,79 (ддд, 1H), 7,66-7,55 (м, 2H), 5,96-5,90 (м, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,54-4,46 (м, 1H), 4,19-4,06 (м, 1H), 2,95 (с, 3H).

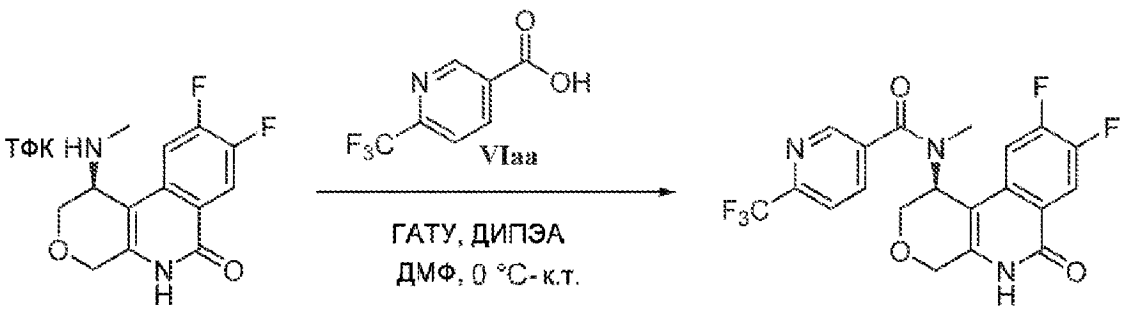
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид (Соединение 72)



Vb **72**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и хиноксалин-6-карбоновой кислоты (**VIz**). ЖХМС m/z найдено 423 $[M+H]^+$; ВУ=2,42 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,35 (с, 1H), 8,90 (кв, 2H), 8,30-8,16 (м, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,60 (дд, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,74-4,62 (м, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19-4,06 (м, 1H), 2,91 (с, 3H).

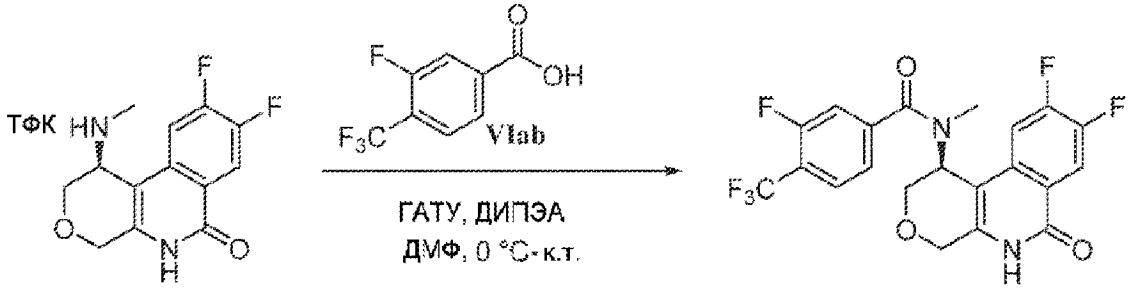
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение 73)



Vb 73

Перемешиваемый раствор 6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (**VIaa**, 32 мг, 0,17 ммоль) в ДМФ (1 мл) обрабатывают ДИЭА (105 мкл, 0,60 ммоль) и ГАТУ (114 мг, 0,30 ммоль) при комнатной температуре в течение 10 мин. Энантиомерно чистый (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (**Vb**, 56 мг ТФК salt, 0,15 ммоль) добавляют, и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 5 мл насыщенного хлорида аммония (pH доводят до ~4 добавлением по каплям 2 M HCl), и затем дважды экстрагируют этилацетатом (30 мл каждый). Объединенные органические экстракты дважды промывают 25 мл каждый насыщенного хлорида аммония (pH доводят до ~4 добавлением по каплям 2 M HCl), затем дважды 25 мл каждый насыщенного бикарбоната натрия, затем один раз водой (25 мл), и один раз насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель выпаривают. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, метанол/дихлорметан 0-10% более 20 мин) с получением (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамида (выход: 38 мг, 58%). ЖХМС m/z найдено 440,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,95 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,45-12,40 (м, 1H), 8,80-8,75 (м, 1H), 8,24 (дд, 1H), 8,00-7,92 (м, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,48 (дд, 1H), 5,90-5,84 (м, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,69 (дд, 1H), 4,49-4,40 (м, 1H), 4,12 (дд, 1H), 2,88 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид (Соединение 74)

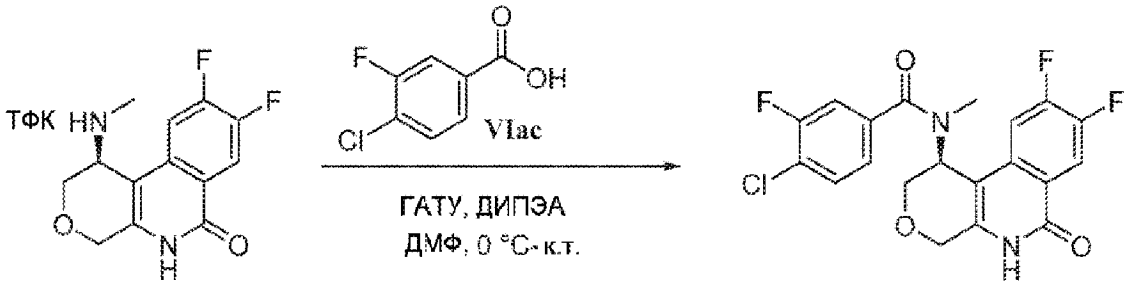


Vb 74

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (**VIab**). ЖХМС m/z найдено 457,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,69

мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,27 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 5,88-5,82 (м, 1H), 4,83 (д, 1H), 4,68 (дд, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 2,83 (с, 3H).

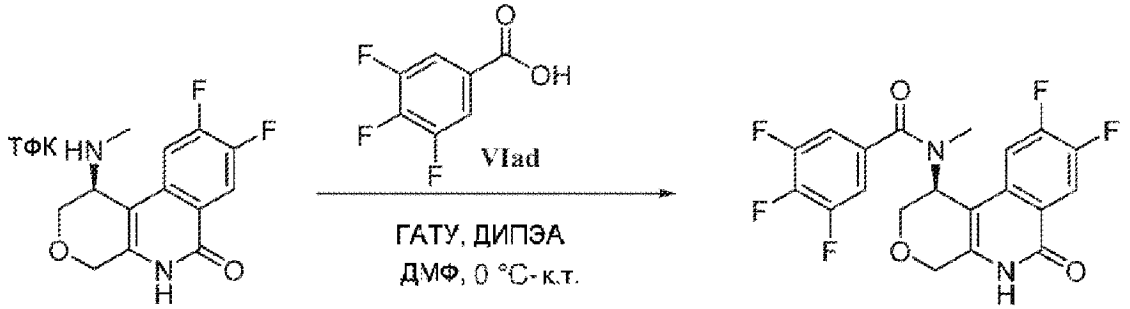
(S)-4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид (Соединение 75)



Vb 75

Энантиомерно чистый (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-хлор-3-фторбензойной кислоты (**VIac**). ЖХМС m/z найдено 423,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,61 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,95 (с, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,15 (ддт, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,80 (д, 1H), 4,71-4,61 (м, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,09 (дд, 1H), 2,85 (с, 3H).

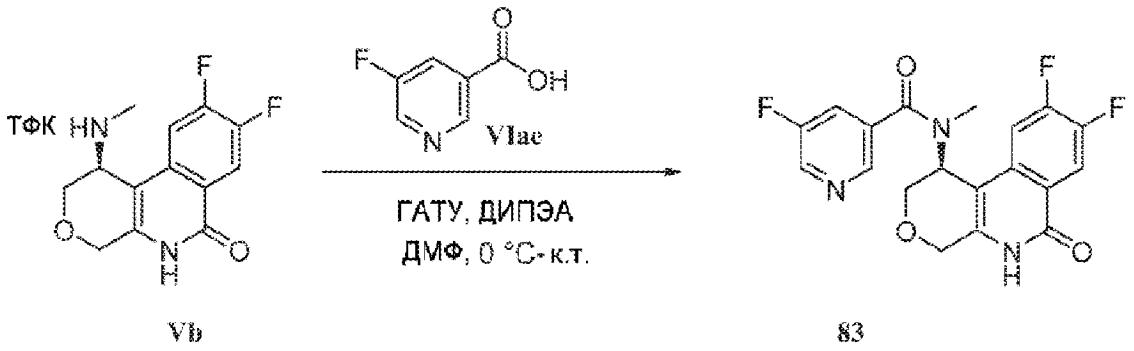
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид (Соединение 76)



Vb 76

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3,4,5-трифторбензойной кислоты (**VIad**). ЖХМС m/z найдено 425,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,49 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,05 (с, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,08 (дд, 2H), 5,82-5,76 (м, 1H), 4,81 (д, 1H), 4,71-4,61 (м, 1H), 4,43-4,35 (м, 1H), 4,08 (дд, 1H), 2,86 (с, 3H).

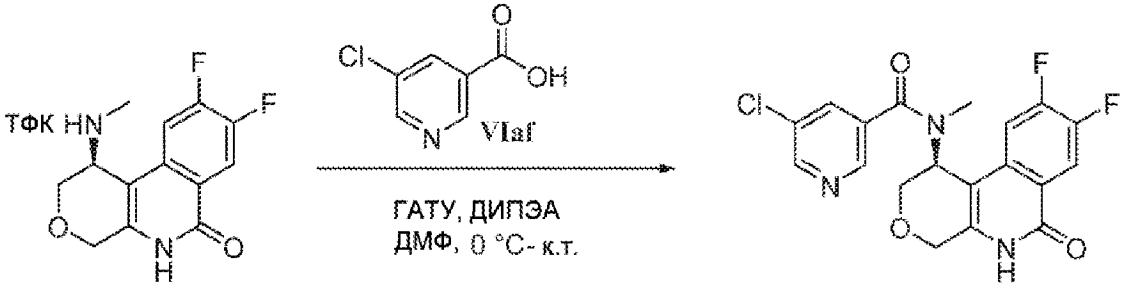
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид (Соединение 83)



Vb 83

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-фторникотиновой кислоты (**VIae**). ЖХМС m/z найдено 390,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,27 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,41 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,48 (т, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,56-7,43 (м, 2H), 5,87-5,82 (м, 1H), 4,84 (д, 1H), 4,73-4,63 (м, 1H), 4,47-4,38 (м, 1H), 4,10 (дд, 1H), 2,89 (с, 3H).

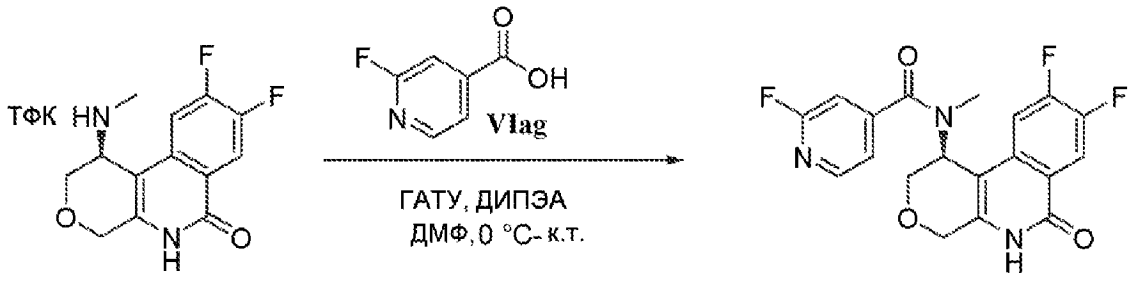
(S)-5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид (Соединение 84)



Vb 84

Энантиомерно чистый (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-хлорникотиновой кислоты (**VIaf**). ЖХМС m/z найдено 406,1/408,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,63 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,12 (с, 1H), 8,68-8,62 (м, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,48 (дд, 1H), 5,87-5,81 (м, 1H), 4,83 (д, 1H), 4,68 (дд, 1H), 4,42 (дд, 1H), 4,10 (дд, 1H), 2,89 (с, 3H).

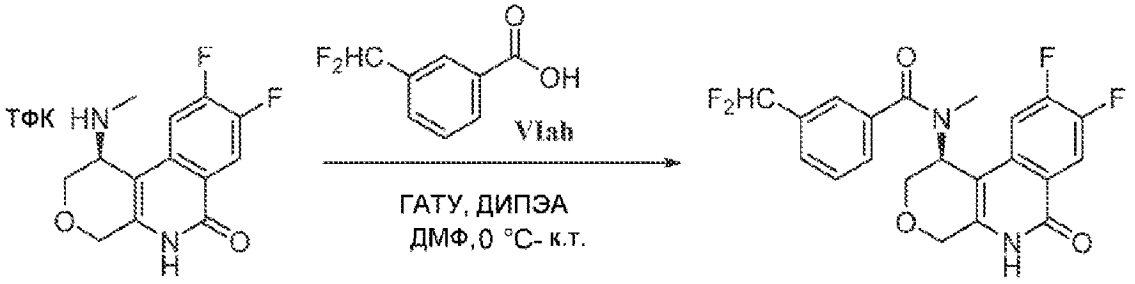
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид (Соединение 85)



Vb **85**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2-фторизоникотиновой кислоты (**VIag**). ЖХМС m/z найдено 390,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,36 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,04 (с, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,18 (ддд, 1H), 6,94 (ддд, 1H), 5,87-5,81 (м, 1H), 4,82 (д, 1H), 4,67 (дд, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 2,82 (с, 3H).

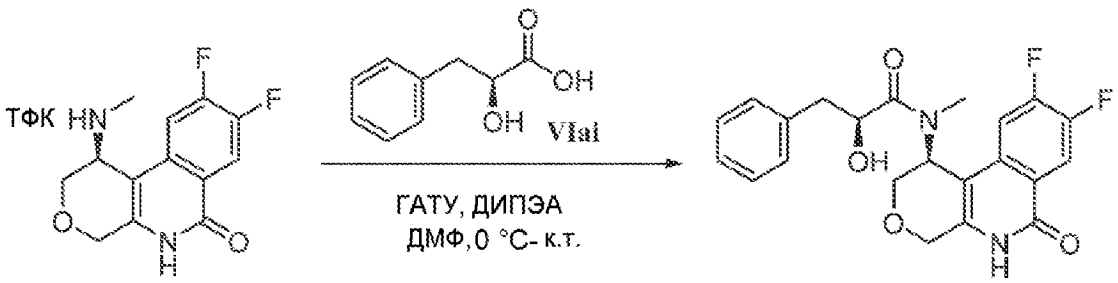
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид (Соединение 86)



Vb **86**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(дифторметил)бензойной кислоты (**VIah**). ЖХМС m/z найдено 421,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,07 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,38 (с, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,63-7,45 (м, 5H), 6,68 (т, 1H), 5,91-5,85 (м, 1H), 4,83 (д, 1H), 4,72-4,62 (м, 1H), 4,43 (дд, 1H), 4,10 (дд, 1H), 2,84 (с, 3H).

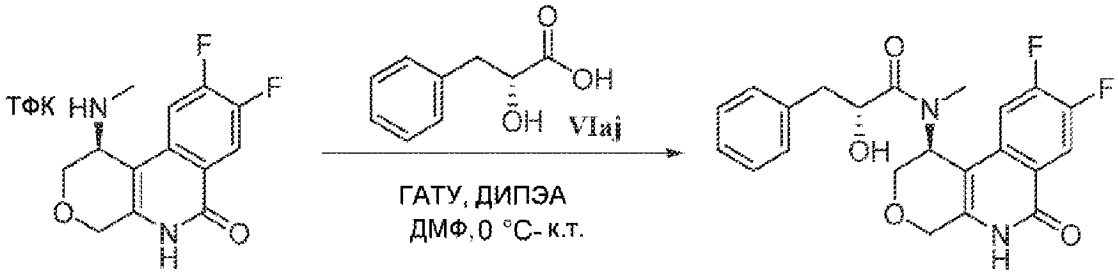
(S)-N-((S)-8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид (Соединение 87)



Vb 87

Энантиомерно чистый (S)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и (S)-2-гидрокси-3-фенилпропановой кислоты (**VIai**). ЖХМС m/z найдено 415,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,69 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,10 (с, 1H), 8,18 (дд, 1H), 7,39-7,27 (м, 3H), 7,32-7,25 (м, 3H), 5,75-5,69 (м, 1H), 4,77 (д, 1H), 4,66 (ддд, 1H), 4,64-4,49 (м, 1H), 4,06 (дд, 1H), 3,96-3,80 (м, 2H), 3,09 (дд, 1H), 3,01 (дд, 1H), 2,74 (с, 3H).

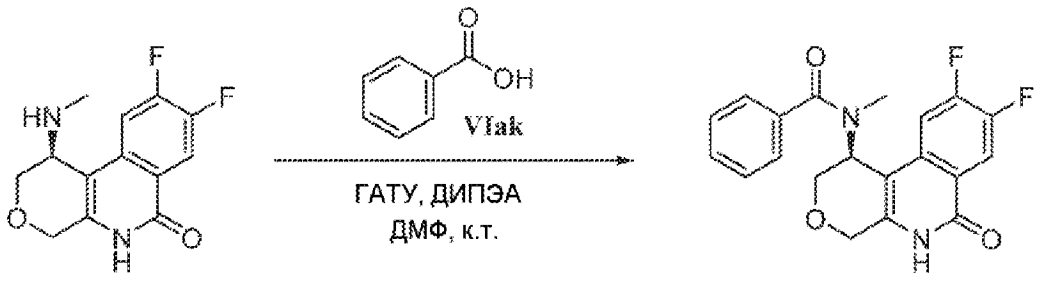
(R)-N-((S)-8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид (Соединение 88)



Vb 88

Энантиомерно чистый (R)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и (R)-2-гидрокси-3-фенилпропановой кислоты (**VIaj**). ЖХМС m/z найдено 415,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,95 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,27 (шс, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,35-7,13 (м, 5H), 5,75-5,69 (м, 1H), 4,79 (д, 1H), 4,73-4,52 (м, 2H), 4,29 (дд, 1H), 4,00 (дд, 1H), 3,81 (д, 1H), 2,85 (с, 3H*), 2,85 (с, 1H, перекрывается*), 2,84 (с, 1H).

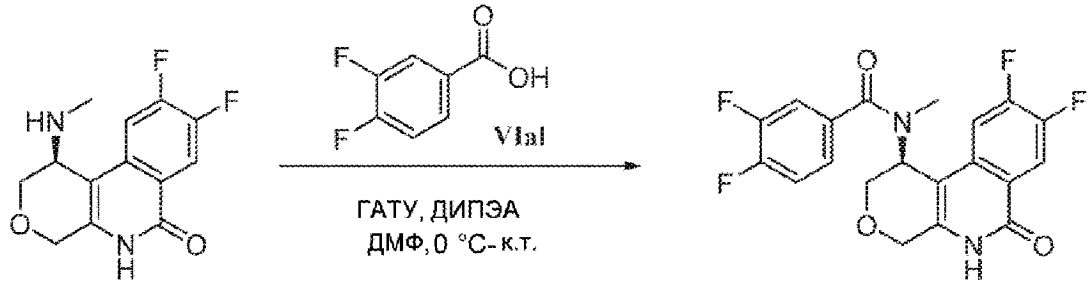
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединение 91)



Vb 91

Перемешиваемый раствор бензойной кислоты (**VIak**, 20 мг, 0,17 ммоль) в ДМФ (1 мл) обрабатывают диизопропилэтиламином (105 мкл, 0,60 ммоль) и ГАТУ (171 мг, 0,45 ммоль) при комнатной температуре в течение 10 мин. Энантиомерно чистый (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (**Vb**, 40 мг свободного основания, 0,15 ммоль) затем добавляют, и реакцию продолжают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением 5 мл насыщенного хлорида аммония (pH доводят до ~4 добавлением по каплям 2 M HCl) и затем дважды экстрагируют этилацетатом (30 мл каждый). Объединенные органические экстракты промывают один раз водой (25 мл), и один раз насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель выпаривают. Продукт выделяют флэш-хроматографией (Силикагель, метанол/дихлорметан 0-2,5% градиент более 15 мин), затем растирают с минимальным количеством метанола с получением энантиомерно чистого (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамида (123 мг, 23%). ЖХМС m/z найдено 371,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,24 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,61 (с, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,47-7,37 (м, 5H), 5,88 (с, 1H), 4,78 (д, 1H), 4,65 (дд, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 2,84 (с, 3H).

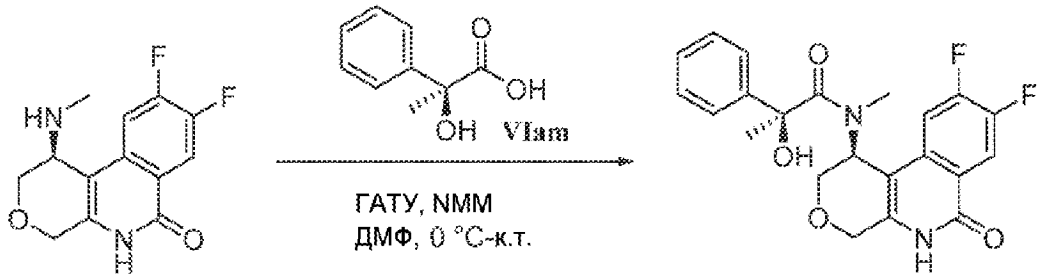
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид (Соединение 92)



Vb 92

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3,4-дифторбензойной кислоты (**VIal**). ЖХМС m/z найдено 407,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,60 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,80 (с, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,33-7,13 (м, 3H), 5,82 (д, 1H), 4,80 (д, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,09 (дд, 1H), 2,86 (с, 3H).

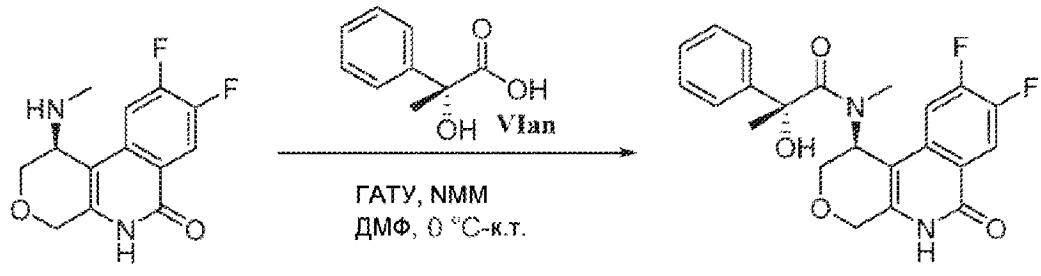
(S)-N-((S)-8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид (Соединение 93)



Vb 93

Перемешиваемый раствор (S)-2-гидрокси-2-фенилпропановой кислоты (**VIam**, 28 мг, 0,17 ммоль), энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**, 40 мг свободного основания, 0,15 ммоль) и ГАТУ (86 мг, 0,23 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) обрабатывают N-метилморфолином (67 мкл, 0,60 ммоль) при 0°C, и реакцию нагревают до комнатной температуры и продолжают в течение 16 ч. Реакцию гасят добавлением 5 мл насыщенного хлорида аммония, затем разбавляют 5 мл воды и затем дважды экстрагируют этилацетатом (30 мл каждый). Объединенные органические экстракты промывают один раз водой (50 мл), и один раз насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель выпаривают. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/гексанs 25-100% градиент) с получением энантиомерно чистого (S)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамида (24 мг, 39%). ЖХМС m/z найдено 415,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,51 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,92 (с, 1H), 8,16 (дд, 1H), 7,45-7,20 (м, 6H), 5,82-5,76 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,01 (дд, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,81 (с, 3H).

(R)-N-((S)-8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид (Соединение 94)

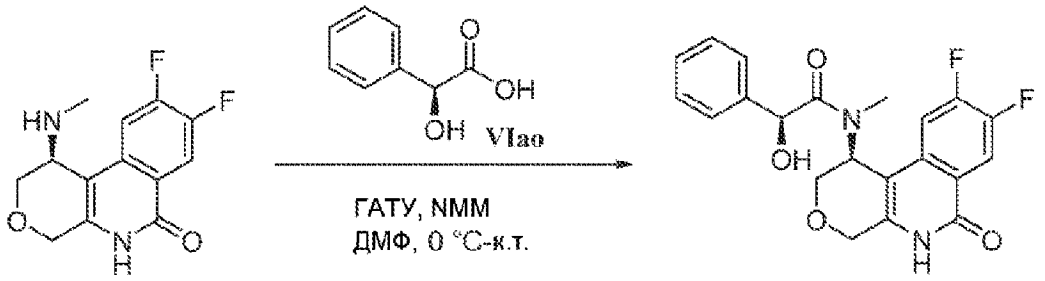


Vb 94

Энантиомерно чистый (R)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и (R)-2-гидрокси-2-фенилпропановой кислоты (**VIan**). ЖХМС m/z найдено 415,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,39 мин

(Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d/метанол- d_4) δ 8,05 (дд, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,30-7,12 (м, 4H), 5,63 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,42-4,33 (м, 1H), 3,90 (дд, 1H), 3,33 (д, 1H), 3,21 (с, обм. Hs), 2,42 (с, 3H), 1,81 (с, 3H).

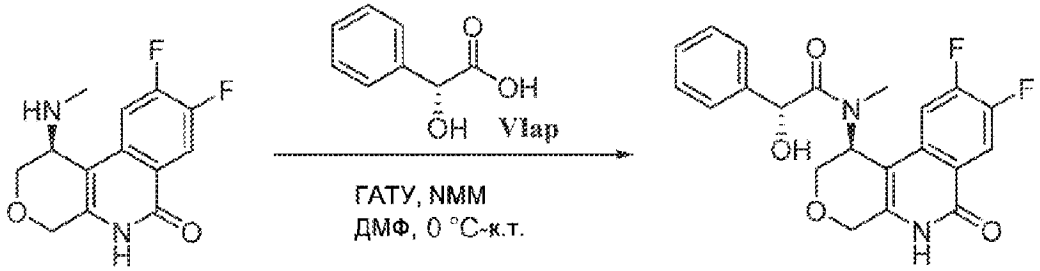
(S)-N-((S)-8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид (Соединение 95)



Vb 95

Энантиомерно чистый (S)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и (S)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (**VIao**). ЖХМС m/z найдено 401,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,06 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,27 (с, 1H), 8,18 (дд, 1H), 7,53-7,31 (м, 6H), 5,82 (м, 1H), 5,25 (д, 1H), 4,83 (д, 1H), 4,69 (д, 1H), 4,56 (дд, 1H), 4,04 (дд, 1H), 3,94 (дд, 1H), 2,62 (с, 3H).

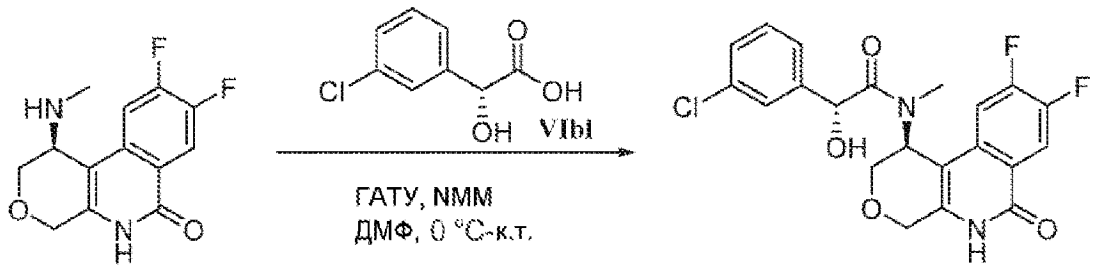
(R)-N-((S)-8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид (Соединение 96)



Vb 96

Энантиомерно чистый (R)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (**VIap**). ЖХМС m/z найдено 401,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,00 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,08 (с, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,39-7,29 (м, 5H), 7,05 (дд, 1H), 5,71-5,65 (м, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,82 (д, 1H), 4,71 (д, 1H), 4,61-4,47 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 3,98 (дд, 1H), 2,65 (с, 3H).

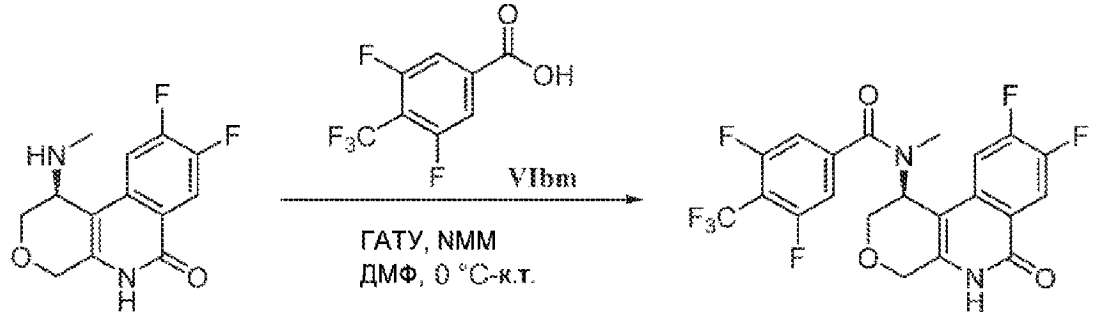
(R)-2-(3-Хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метилацетамид (Соединение 138)



Vb 138

Энантиомерный (R)-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метилацетамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и (R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиуксусной кислоты (**VIbl**). ЖХМС m/z 435,1/437,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,94 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,64 (с, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,42 (кв, 1H), 7,41-7,28 (м, 3H), 6,97 (дд, 1H), 5,84 (д, 1H), 5,53-5,46 (м, 2H), 4,55 (д, 1H), 4,40 (дд, 1H), 4,05 (дд, 1H), 3,95 (дд, 1H), 2,73 (с, 3H).

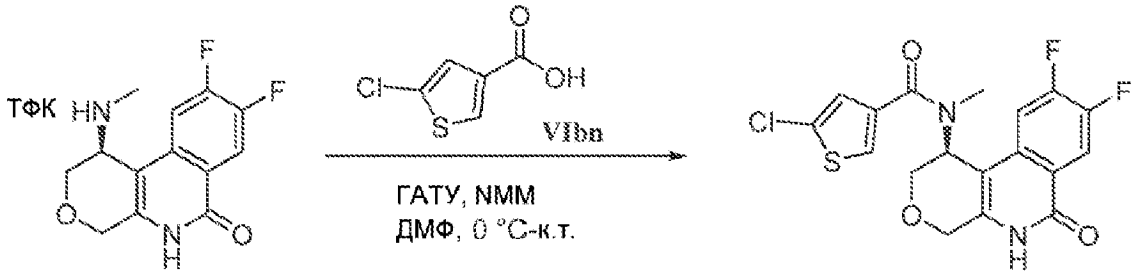
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид (Соединение 139)



Vb 139

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3,5-дифтор-4-(трифторметил) бензойной кислоты (**VIbm**). ЖХМС m/z найдено 411,1/413,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,86 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,43-7,29 (м, 2H), 5,60 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,50-4,41 (м, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,00 (дд, 1H), 2,85 (с, 3H).

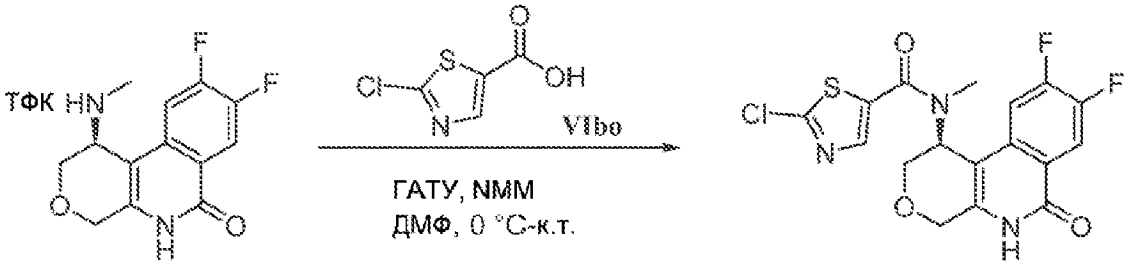
(S)-5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид (Соединение 140)



Vb 140

Энантиомерно чистый (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-хлортиофен-3-карбоновой кислоты (**VIbn**). ЖХМС m/z найдено 411,1/413,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,86 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,43-7,29 (м, 2H), 5,60 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,50-4,41 (м, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,00 (дд, 1H), 2,85 (с, 3H).

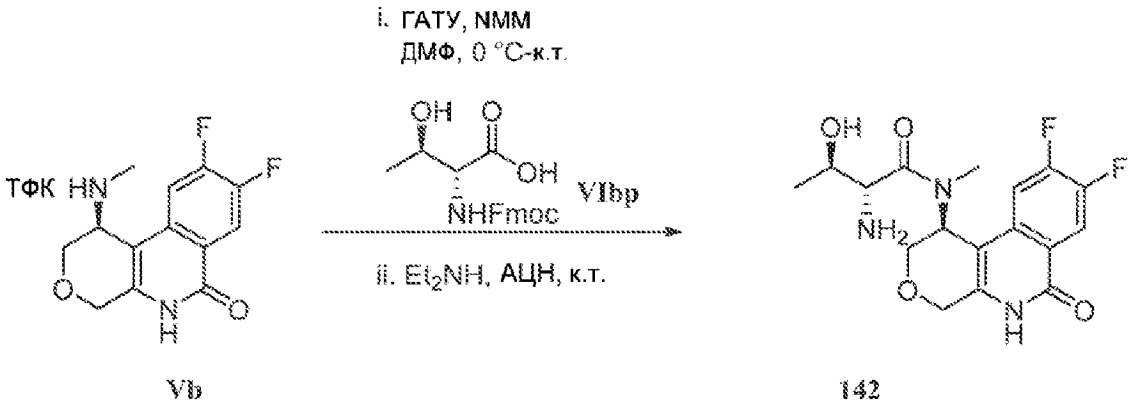
(S)-2-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиазол-5-карбоксамид (Соединение 141)



Vb 141

Энантиомерно чистый (S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2-хлортиазол-5-карбоновой кислоты (**VIbo**). ЖХМС m/z найдено 412,0/414,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,83 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,17-8,07 (м, 2H), 7,32 (дд, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,18 (д, 1H), 3,98 (дд, 1H), 3,07 (с, 3H).

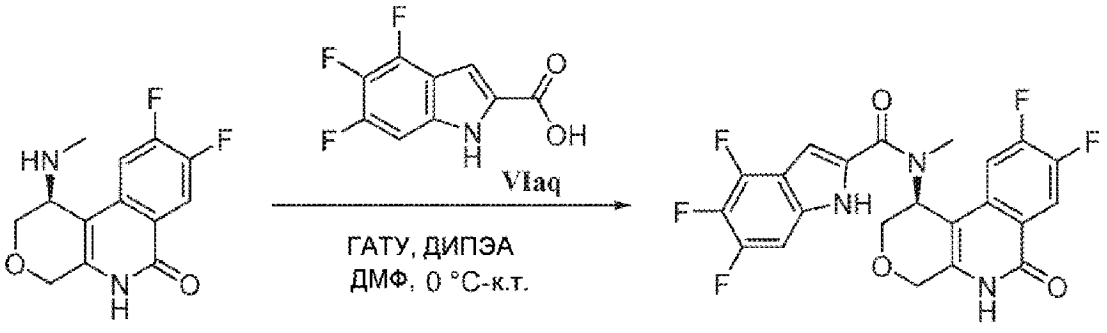
(2R,3R)-2-Амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-гидрокси-N-метилбутанамид, соль муравьиной кислоты (Соединение 142)



Vb 142

Энантиомерно чистый (2R,3R)-2-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-гидрокси-N-метилбутанамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-аллотреонина (**VIbp**), затем снимают защиту промежуточнгого Fmoc-защищенного амина с диэтиламином (10 экв.) в ацетонитриле в течение 1 ч при комнатной температуре. Продукт очищают препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (C18 Колонка, вода/ацетонитрил 5-70% градиент, модифицирован 0,05% муравьиной кислотой) и выделяют в виде соли муравьиной кислоты. ЖХМС m/z найдено 368,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,15 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,31 (дд, 1H), 5,52-5,46 (м, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,42 (дд, 1H), 4,02-3,88 (м, 2H), 3,66-3,57 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 1,10 (д, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 97)

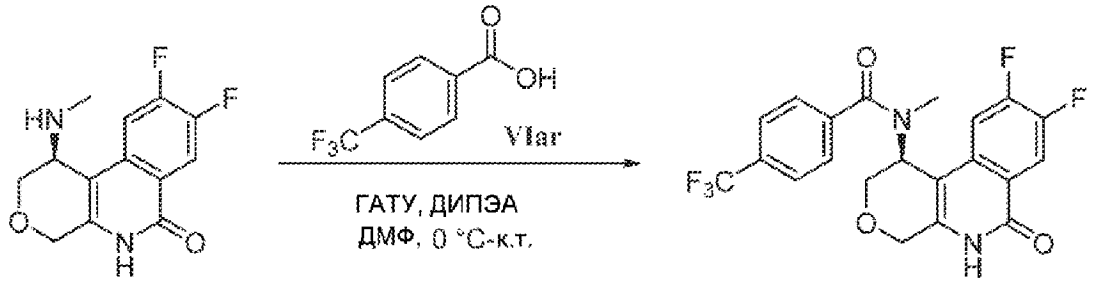


Vb 97

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIaq**). ЖХМС m/z найдено 464,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,60 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,24 (с, 1H), 11,74 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 3,16 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-

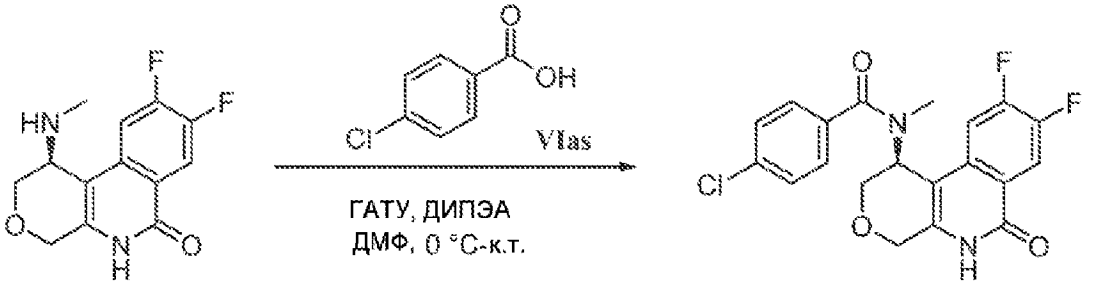
N-метил-4-(трифторметил)бензамид (Соединение 98)



Vb 98

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметил)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(трифторметил)бензойной кислоты (**VIar**). ЖХМС m/z найдено 439,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,27 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,49 (дд, 1H), 5,69 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (дд, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,08-3,99 (м, 1H), 2,68 (с, 3H).

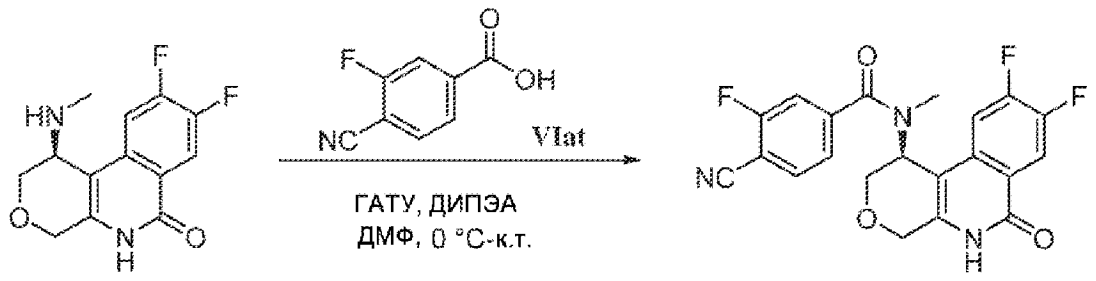
(S)-4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединение 99)



Vb 99

Энантиомерно чистый (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-хлорбензойной кислоты (**VIas**). ЖХМС m/z найдено 405,2/407,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,10 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,57-7,40 (м, 5H), 5,66 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 2,70 (с, 3H).

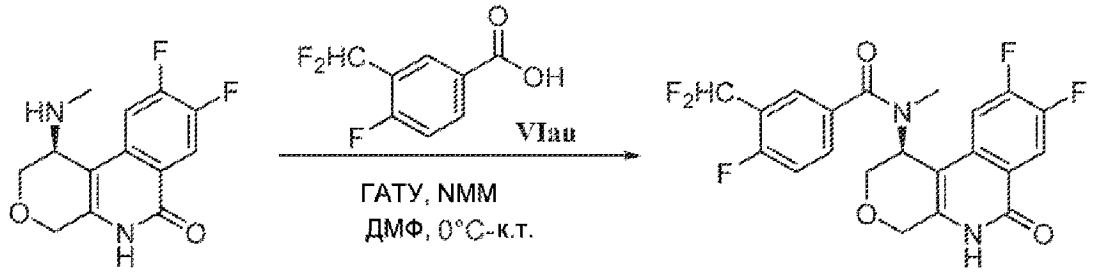
(S)-4-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид (Соединение 100)



Vb 100

Энантиомерно чистый (S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-циано-3-фторбензойной кислоты (**VIat**). ЖХМС m/z найдено 414,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,65 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,18-8,08 (м, 1H), 8,04 (ддд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,50-7,37 (м, 2H), 5,65 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,32 (д, 1H), 4,01 (дд, 1H), 2,68 (с, 3H).

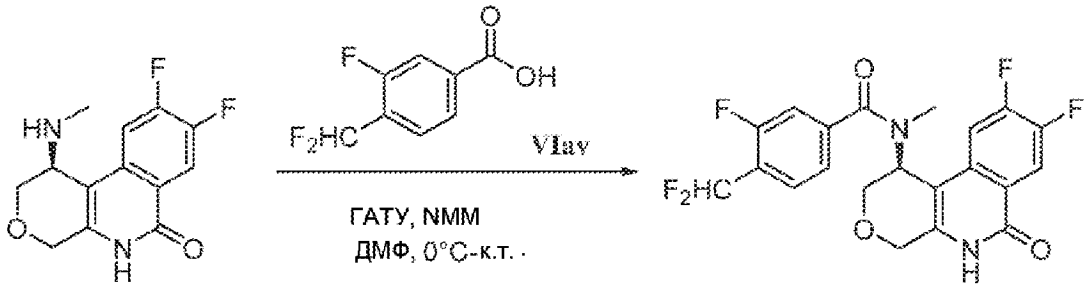
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид (Соединение 109)



Vb 109

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(дифторметил)-4-фторбензойной кислоты (**VIau**). ЖХМС m/z найдено 439,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,96 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,76-7,63 (м, 2H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,24 (т, 1H), 5,67 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,02 (дд, 1H), 2,72 (с, 3H).

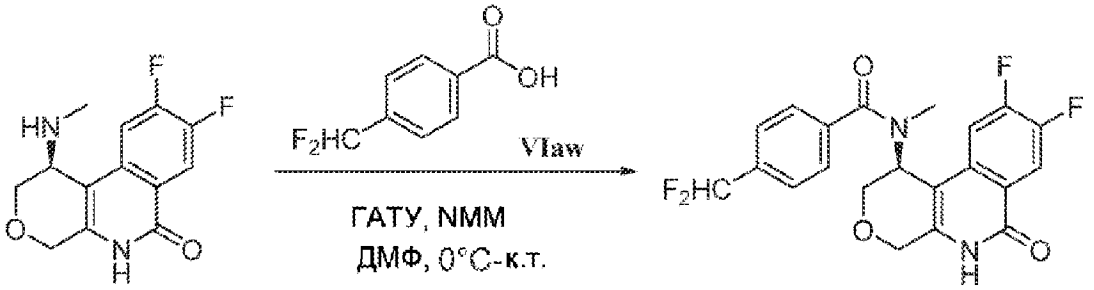
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид (Соединение 110)



Vb 110

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(дифторметил)-3-фторбензойной кислоты (**VIav**). ЖХМС m/z найдено 439,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,02 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,73 (т, 1H), 7,54-7,42 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 5,66 (т, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,02 (дд, 1H), 2,69 (с, 3H).

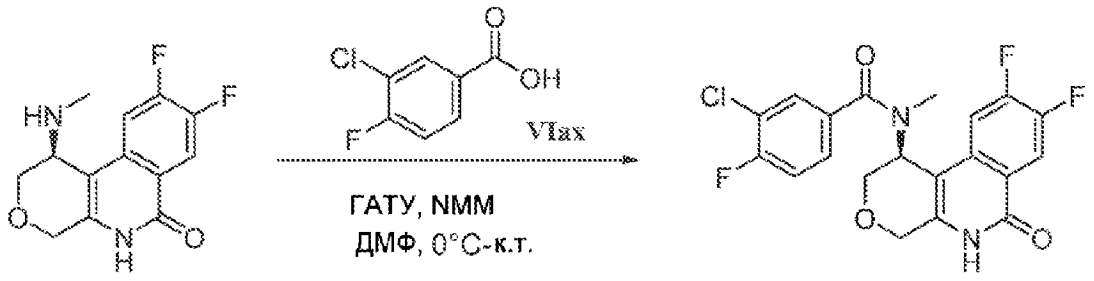
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид (Соединение 111)



Vb 111

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(дифторметил)бензойной кислоты (**VIaw**). ЖХМС m/z найдено 421,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,98 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,66 (дт, 2H), 7,57-7,44 (м, 2H), 7,08 (т, 1H), 5,72-5,66 (м, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,51-4,42 (м, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,09-3,97 (м, 1H), 2,69 (д, 3H).

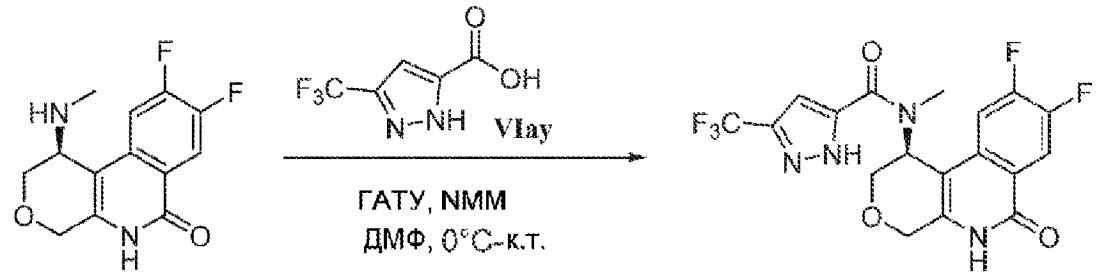
(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид (Соединение 112)



Vb 112

Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-хлор-4-фторбензойной кислоты (**VIax**). ЖХМС m/z найдено 423,1/425,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,30 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,55-7,38 (м, 3H), 5,65 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,01 (дд, 1H), 2,71 (с, 3H).

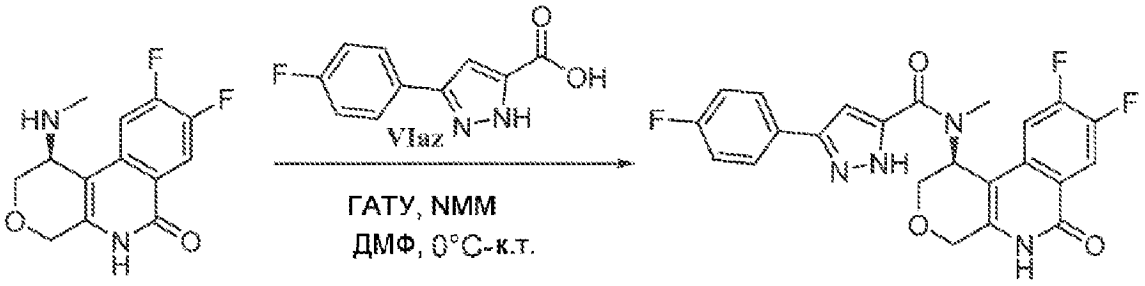
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (Соединение 125)



Vb 125

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**VIay**). ЖХМС m/z найдено 429,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,80 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,74 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,21 (д, 1H), 5,67 (д, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,01 (дд, 1H), 3,02 (с, 3H).

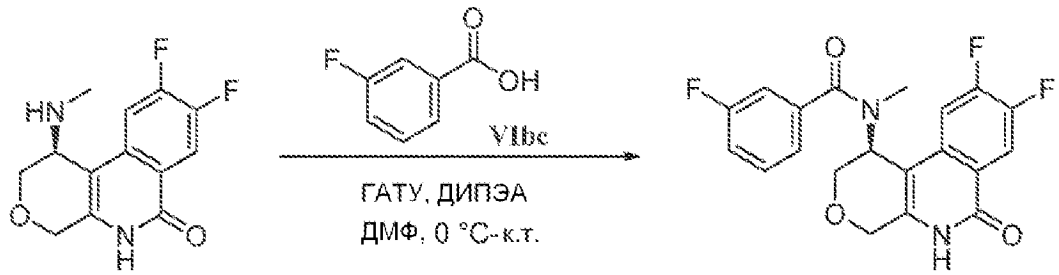
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (Соединение 126)



Vb 126

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**VIaz**). ЖХМС m/z найдено 455,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,01 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,69 (шс, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,92-7,84 (м, 2H), 7,44-7,27 (м, 3H), 7,17 (д, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,11 (с, 3H).

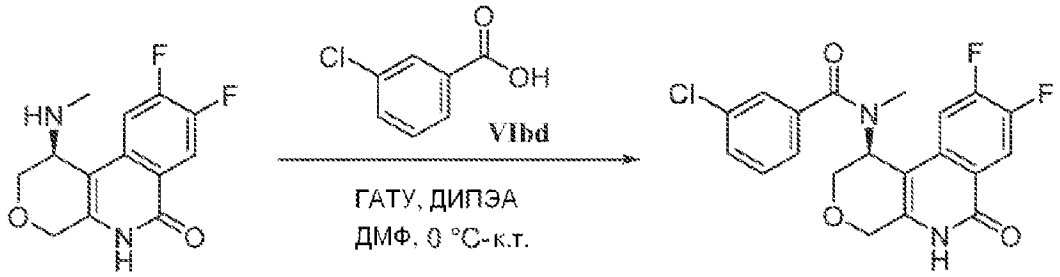
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид (Соединение 127)



Vb 127

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-фторбензойной кислоты (**VIbc**), с применением ДИПЭА вместо NMM в качестве основания. ЖХМС m/z найдено 389,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,19 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,21 (д, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,04-4,01 (м, 1H), 2,7 (с, 3H).

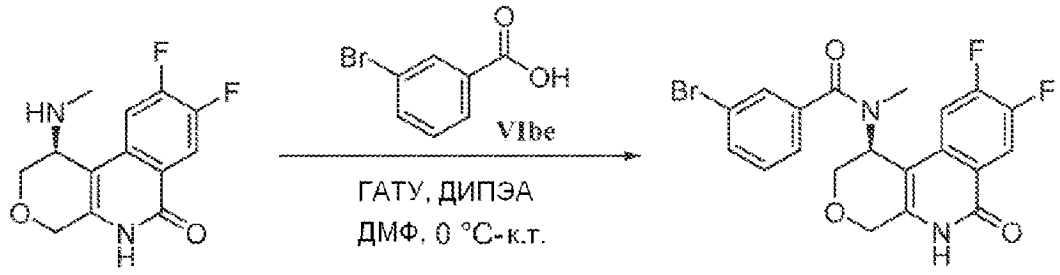
(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединение 128)



Vb 128

Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-хлорбензойной кислоты (**VIbd**). ЖХМС m/z найдено 405,2/407,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,47 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,54-7,45 (м, 4H), 7,34 (д, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 2,69 (с, 3H).

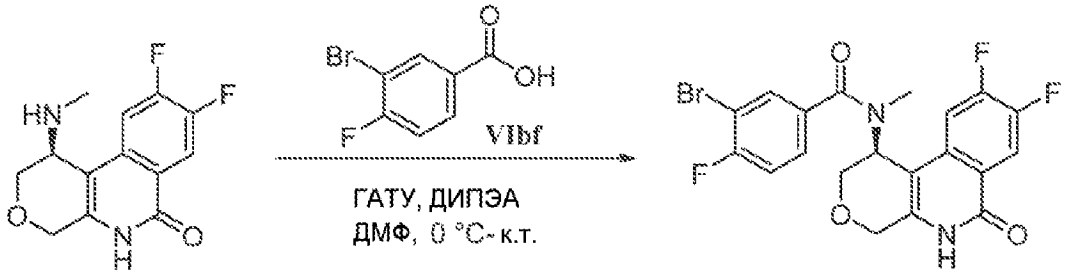
(S)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединение 129)



Vb 129

Энантиомерно чистый (S)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-бромбензойной кислоты (**VIbe**). ЖХМС m/z найдено 449,2/451,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,70 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,15-8,11 (м, 1H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,5-7,37 (м, 3H), 5,66 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,03-3,99 (м, 1H), 2,69 (с, 3H).

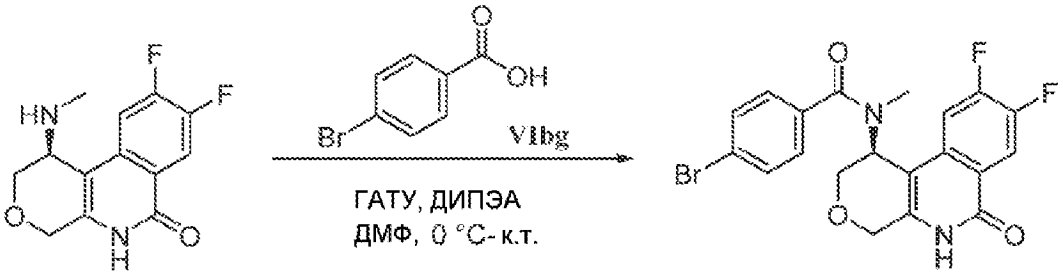
(S)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид (Соединение 130)



Vb 130

Энантиомерно чистый (S)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-бром-3-фторбензойной кислоты (**VIbf**). ЖХМС m/z найдено 467,2/469,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,83 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,03-4,0 (м, 1H), 2,7 (с, 3H).

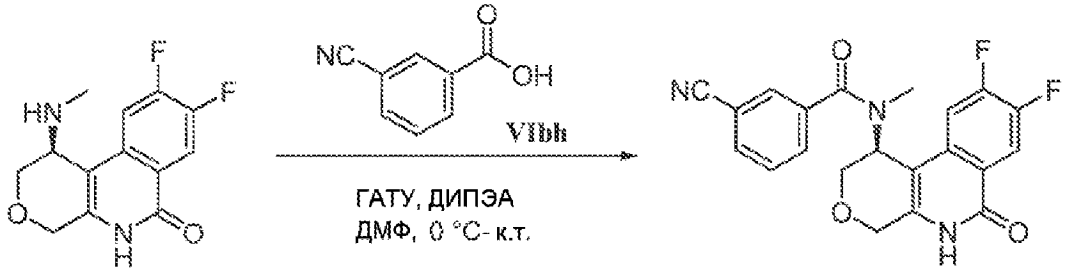
(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединение 131)



Vb 131

Энантиомерно чистый (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-бром-бензойной кислоты (**VIbg**). ЖХМС m/z найдено 449,2/451,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,71 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,15-8,11 (м, 1H), 7,66 (д, 2H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,36 (д, 2H), 5,66 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,04-4,0 (м, 1H), 2,69 (с, 3H).

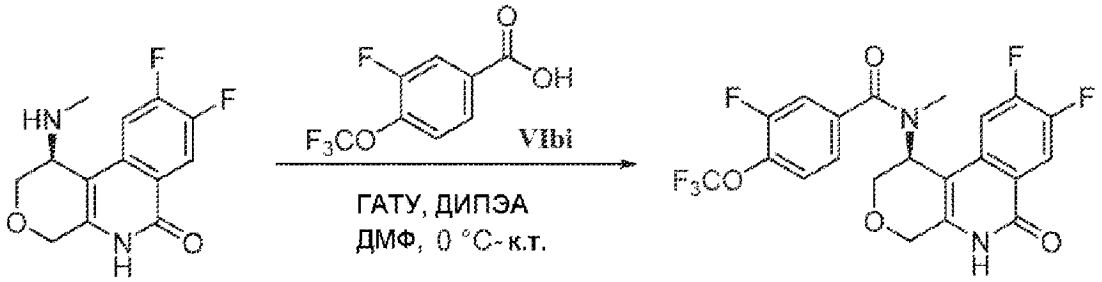
(S)-3-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединение 135)



Vb 135

Энантиомерно чистый (S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-цианобензойной кислоты (**VIbh**). ЖХМС m/z найдено 396,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,42 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,7 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,74-7,65 (м, 2H), 7,5-7,45 (м, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,04-4,01 (м, 1H), 2,69 (с, 3H).

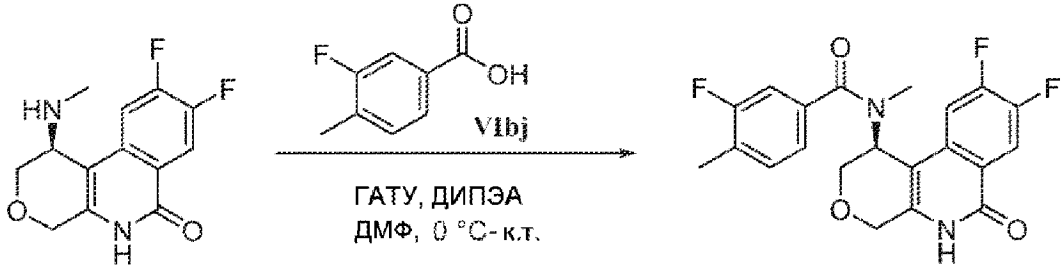
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид (Соединение 136)



Vb 136

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-фтор-4-(трифторметокси)бензойной кислоты (**VIbi**). ЖХМС m/z найдено 473,1 $[M+H]^+$; ВУ=6,39 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,15-8,11 (м, 1H), 7,68-7,65 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,35 (д, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,04-4,0 (м, 1H), 2,71 (с, 3H).

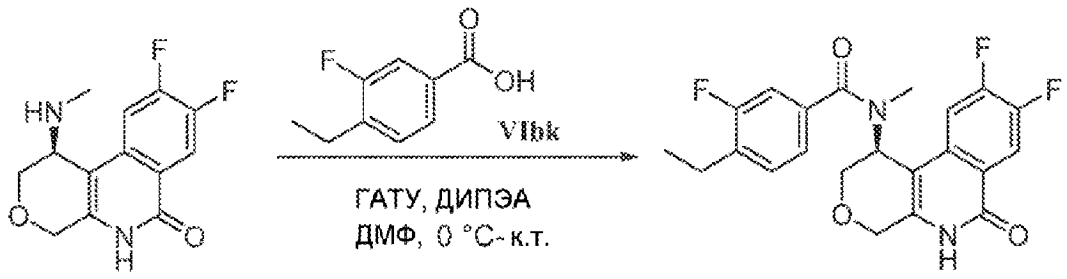
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид (Соединение 137)



Vb 137

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-фтор-4-метилбензойной кислоты (**VIbj**). ЖХМС m/z найдено 403,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,98 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 2,71 (с, 3H).

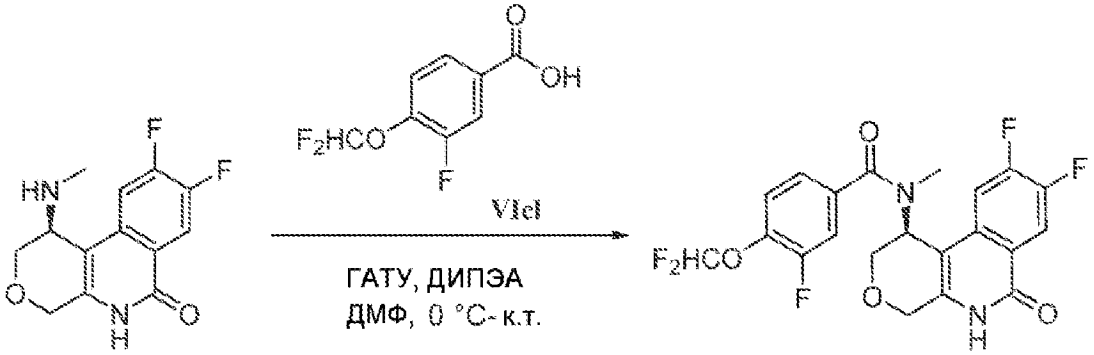
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид (Соединение 147)



Vb 147

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-этил-3-фторбензойной кислоты (**VIbk**). ЖХМС m/z найдено 417,2 $[M+H]^+$; ВУ=6,69 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,15 (д, 2H), 5,66 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,2 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 2,64 (с, 3H).

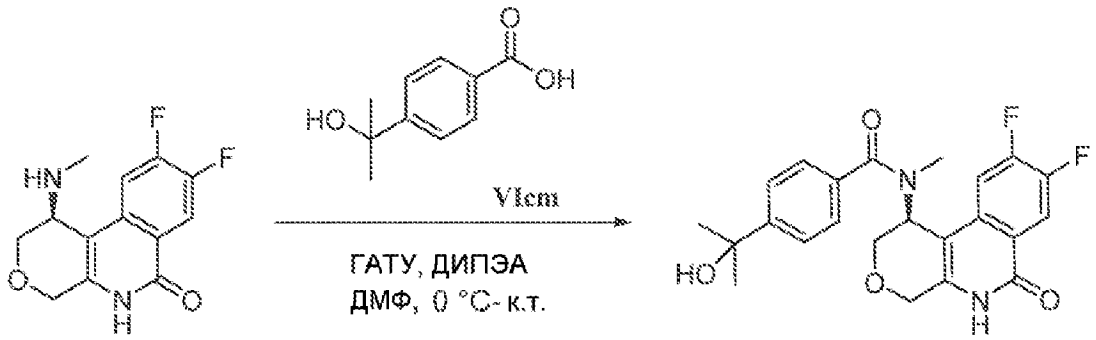
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид (Соединение 153)



Vb 153

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(дифторметокси)-3-фторбензойной кислоты (**VIcl**). ЖХМС m/z найдено 455,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,08 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) *δ* 11,69 (с, 1H), 8,15-8,11 (т, 1H), 7,55 (д, 2 H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,1 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,04-4,0 (м, 1H), 2,71 (с, 3H).

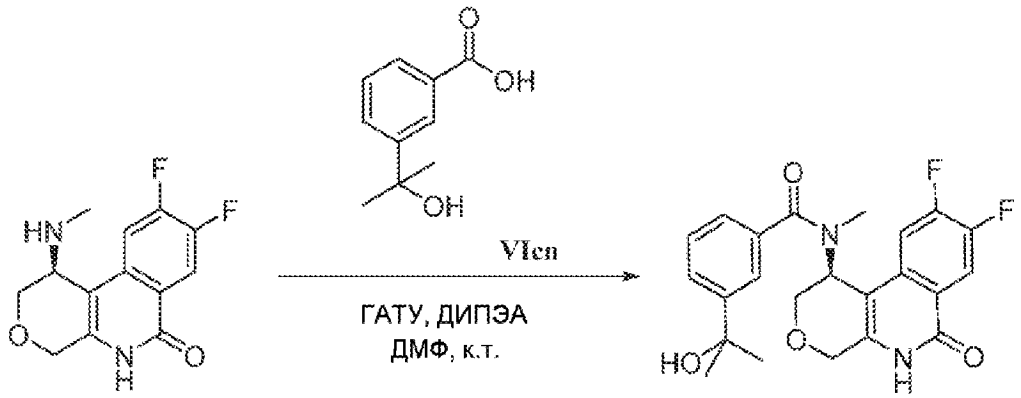
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид (Соединение 154)



Vb 154

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензойной кислоты (**VIcm**). ЖХМС m/z найдено 429,3 $[M+H]^+$; ВУ=3,07 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,06-4,02 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,42 (с, 6H).

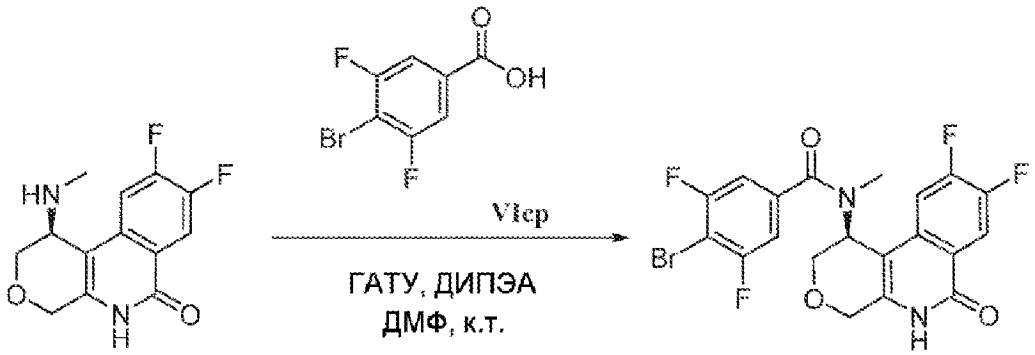
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид (Соединение 155)



Vb 155

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензойной кислоты (**VIcn**). ЖХМС m/z найдено 429,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,03 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,16-8,11 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 3H), 7,37 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 5,69 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,06-4,02 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,42 (с, 6H).

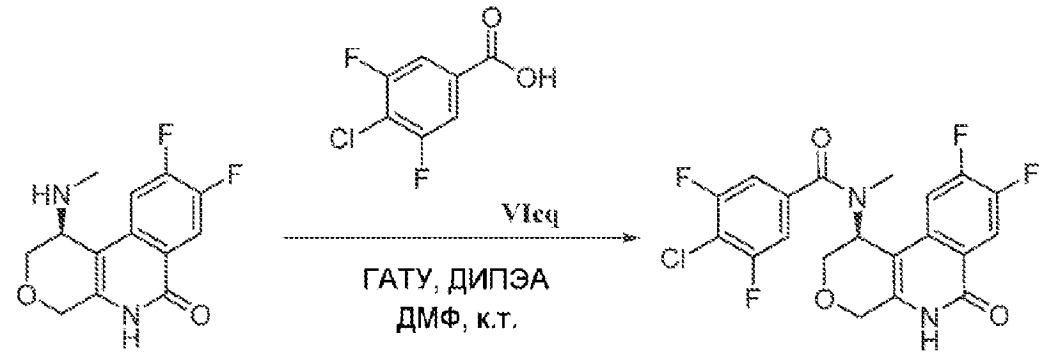
4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид (Соединение 172)



Vb 172

Энантиомерно чистый 4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-бром-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcp**). ЖХМС m/z найдено 487,1 $[M+H]^+$; ВУ=8,12 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,38 (д, 2H), 5,62 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,01 (дд, 1H), 2,71 (с, 3H).

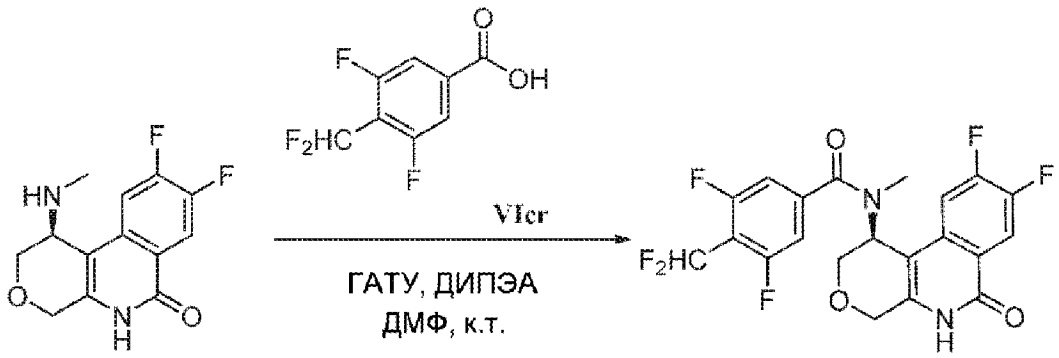
4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид (Соединение 173)



Vb 173

Энантиомерно чистый 4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-хлор-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcq**). ЖХМС m/z найдено 441,3 $[M+H]^+$; ВУ=8,08 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,48-7,44 (м, 3H), 5,62 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,01 (дд, 1H), 2,71 (с, 3H).

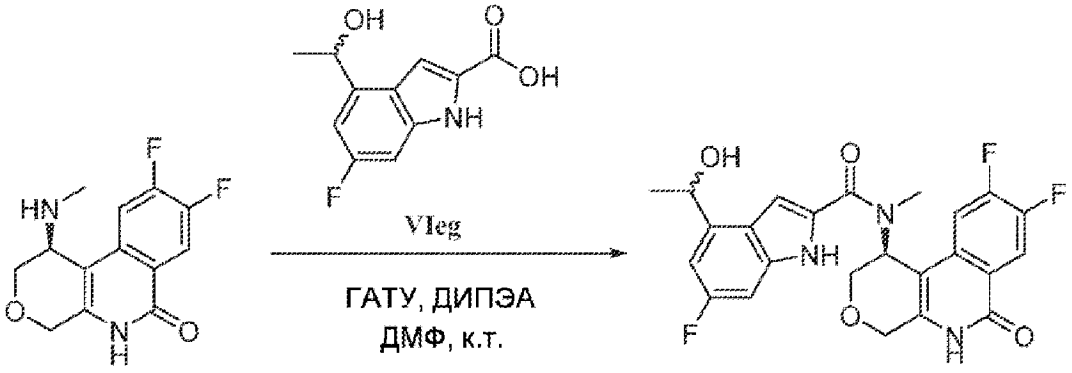
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид (Соединение 180)



Vb 180

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(дифторметил)-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcr**). ЖХМС m/z найдено 457,3 $[M+H]^+$; ВУ=6,16 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,48-7,19 (м, 4H), 5,63 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,01 (д, 1H), 2,70 (с, 3H).

N-((S)-8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 353 и 354)



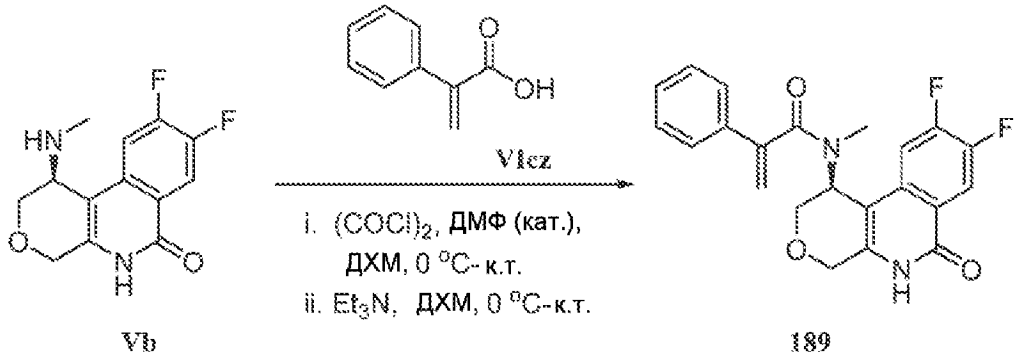
Vb 353, 354

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и рацемической 6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIeg**). Диастереоизомеры далее разделяют хиральной препаративной СФХ: способ изократный, подвижная фаза метанол:CO_2-30:70. Колонка: Chiralpak-OJ (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 60 г/мин.

Диастереоизомер I (Соединение 353): ЖХМС: m/z найдено 472,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,45 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,77 (шс, 1H), 11,71 (с, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,29 (д, 1H), 5,11 (т, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,17 (с, 3H), 1,39 (д, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,58 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

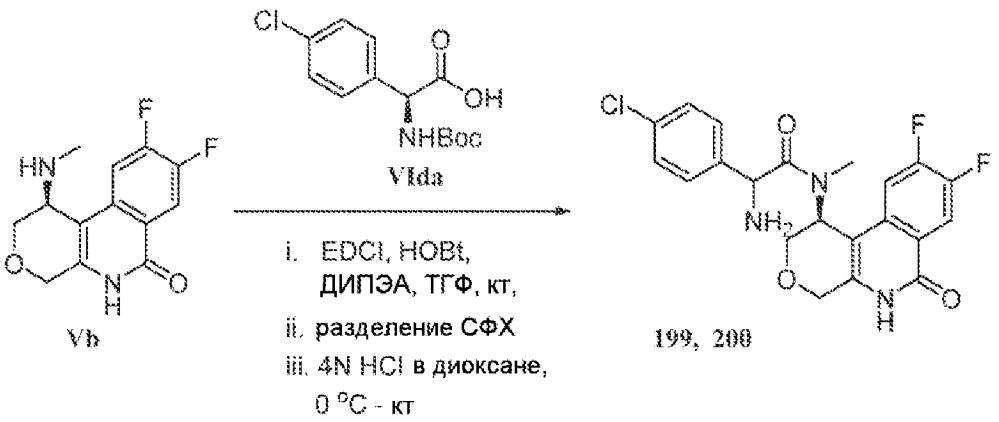
Диастереоизомер II (Соединение 354): ЖХМС: m/z найдено 472,1 $[M+H]^+$, ВУ=3,52 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,77 (шс, 1H), 11,71 (с, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,92 (д, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,29 (д, 1H), 5,11 (т, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,17 (с, 3H), 1,38 (д, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,97 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид (Соединение 189)



К перемешиваемому раствору 39 мг (0,26 ммоль, 1,4 экв.) 2-фенилакриловой кислоты (**VIcz**) в 2 мл ДХМ добавляют 0,05 мл (0,56 ммоль, 3 экв.) оксалилхлорида и каталитическое количество ДМФ при 0°C и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривают досуха. Полученный хлорангидрид помещают в 2 мл ДХМ и добавляют 0,08 мл (0,56 ммоль, 3 экв.) ТЭА, затем 50 мг (0,19 ммоль, 1 экв.) 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) при 0°C, и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, смесь выливаю в ледяную воду (30 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Твердое вещество, образованное в реакции, собирают фильтрацией и сушат в вакууме. Полученный продукт очищают препаративной ВЭЖХ [Колонка/размеры: X-BRIDGE PHENYLE (19×250, 5 мкм) Подвижная фаза А: 10 мм Бикарбонат аммония в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил Градиент (Время/%В): 0/25,1/25,8/55,12/55,12,1/100,16/100,16,1/25,18/25. Скорость потока: 18 мл/мин] с получением 20 мг (0,05 ммоль, 26% выход) N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида, в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 397,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,36 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 3H), 5,85 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 2,68 (с, 3H).

2-Амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид (Соединения 199 и 200)



Стадия i. К перемешиваемому раствору 128 мг (0,375 ммоль, 1,2 экв.) (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты (**VIda**) в 2 мл ТГФ при комнатной температуре добавляют 0,2 мл (1,12 ммоль, 3 экв.) ДИПЭА, 87 мг (0,56 ммоль, 1,5 экв.) EDCI, затем 76 мг (0,56 ммоль, 1,5 экв.) HOBt, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. (S)-8,9-Дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (**Vb**, 100 мг, 0,495 ммоль, 1 экв.) добавляют к реакционной смеси, и перемешивание продолжают в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь выливают в ледяной насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), перемешивают в течение 30 мин, когда твердое вещество выпадает в осадок. Твердое вещество собирают фильтрацией, промывают водой, и сушат в вакууме. Колоночная хроматография (с применением 30% этилацетата в петролейном эфире в виде линейного градиента) дает рацемический 85 мг (0,15 ммоль, 42% выход) трет-бутил (1-(4-хлорфенил)-2-(((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)амино)-2-оксоэтил)карбамата в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 532,37 $[M-H]^-$.

Стадия ii. Диастереоизомеры трет-бутил (1-(4-хлорфенил)-2-(((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)амино)-2-оксоэтил)карбамата далее разделяют хиральной препаративной СФХ: способ изократный, подвижная фаза метанол:CO_2-30:70. Колонка: Lux Cellulose-2 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

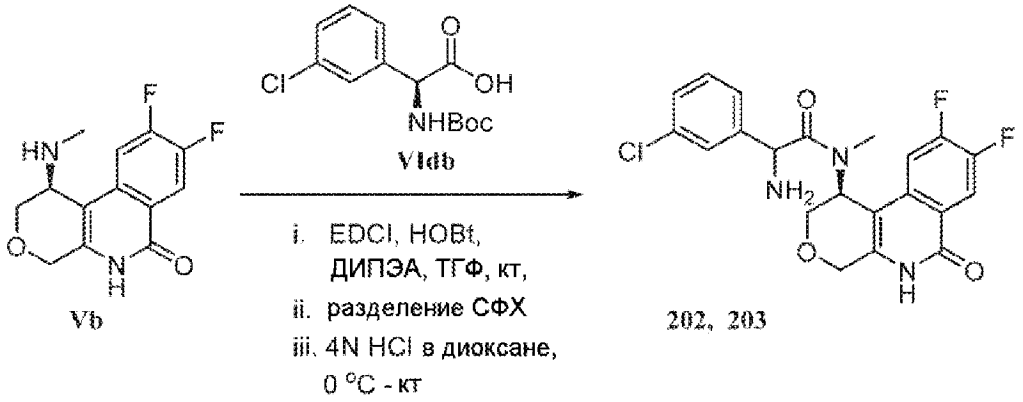
Стадия iii. Каждый отдельный диастереоизомер трет-бутил (1-(4-хлорфенил)-2-(((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)амино)-2-оксоэтил)карбамата, выделенные как описано выше, превращают в конечный продукт, обработкой 4N HCl в диоксане при 0°C, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч, летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток, полученный из каждой реакции помещают в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и перемешивают в течение 10 мин. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и продукты затем очищают титрованием с диэтиловым эфиром и фильтрацией, и сушат в высоком вакууме.

Диастереоизомер I (Соединение 199): ЖХМС: m/z найдено 434,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,73 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ): δ 11,5 (шс, 1H), 8,13-8,08 (м,

11H1H), 7,59-7,28 (м, 5H), 5,58 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,58-4,39 (м, 2H), 4,24-4,04 (м, 2H) 2,67 (с, 3H), 2,60 (шс, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,67 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Диастереоизомер II (Соединение 200): ЖХМС: m/z найдено 434,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,67 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ): δ 11,50 (шс, 1H), 8,04-7,30 (м, 5H), 6,84-6,79 (м, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,57-4,38 (м, 2H), 4,05-3,92 (м, 2H) 2,76 (с, 3H), 2,59 (шс, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,14 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

2-Амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид (Соединения 202 и 203)



Отдельные диастереоизомеры 2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **199**, **200**), из (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3-хлорфенил)уксусной кислоты (**VIdb**).

Диастереоизомер I (Соединение 202): ЖХМС: m/z найдено 434,4 $[M+H]^+$, ВУ=4,86 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,28 (шс, 1H), 8,06 (шс, 1H), 7,44-7,33 (м, 5H), 5,59 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,528 (д, 1H), 4,38 (д, 1H), 3,89-3,78 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,60 (шс, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,49 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,2% 7M Метанольный аммиак в ацетонитриле:метаноле)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

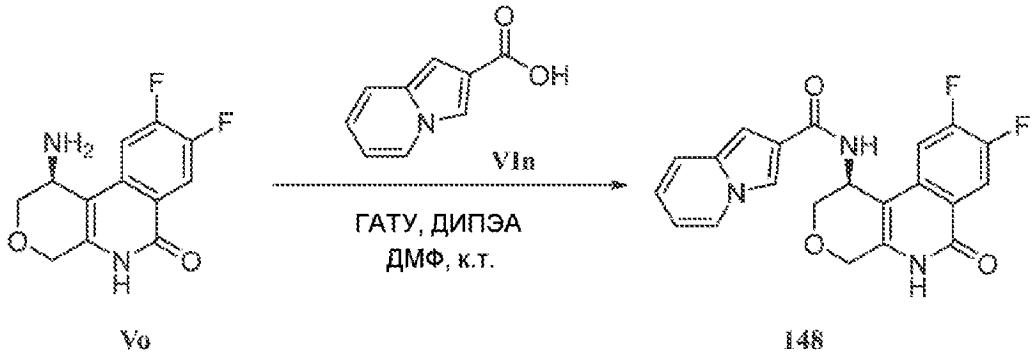
Диастереоизомер II (Соединение 203): ЖХМС: m/z найдено 434,4 $[M+H]^+$, ВУ=5,96 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (шс, 1H), 8,04 (шс, 1H), 7,38-7,28 (м, 4H), 6,96 (т, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,95 (д, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,35-2,07 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,80 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,2% 7M Метанольный аммиак в ацетонитриле:метаноле)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

(S)-1-Амино-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (Vo)



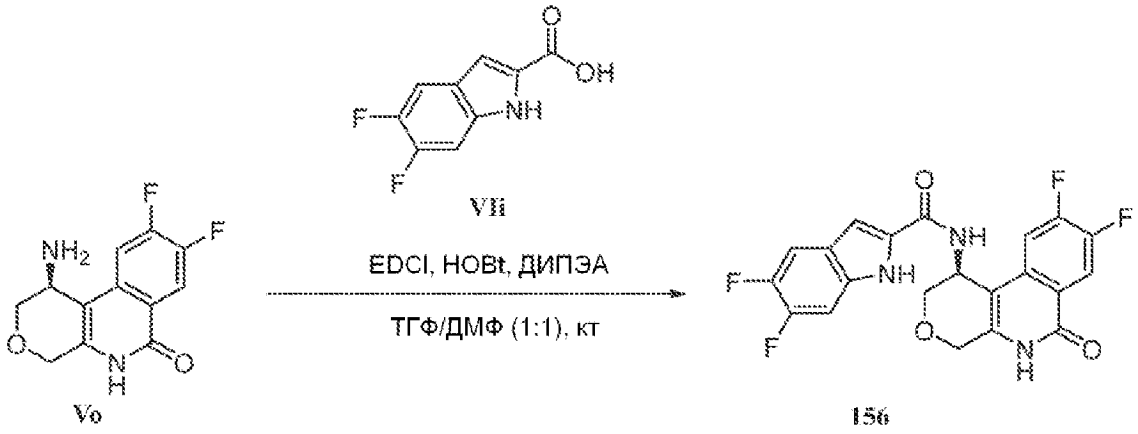
В герметично закрытой пробирке, к 250 мг (0,647 ммоль, 1,1 экв.) (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**IXc**) добавляют 3,7 мл (15 об.) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 2 ч. После завершения реакции (по ТСХ), реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и растирают с диэтиловым эфиром (2×20 мл). Полученный неочищенный продукт подщелачивают 10% водн. раствором Na_2CO_3 и экстрагируют EtOAc (2×60 мл). Органический экстракт промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением (S)-1-амино-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (135 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 251,33 $[M-H]^-$, ВУ=2,24 мин (Способ E).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид (Соединение 148)



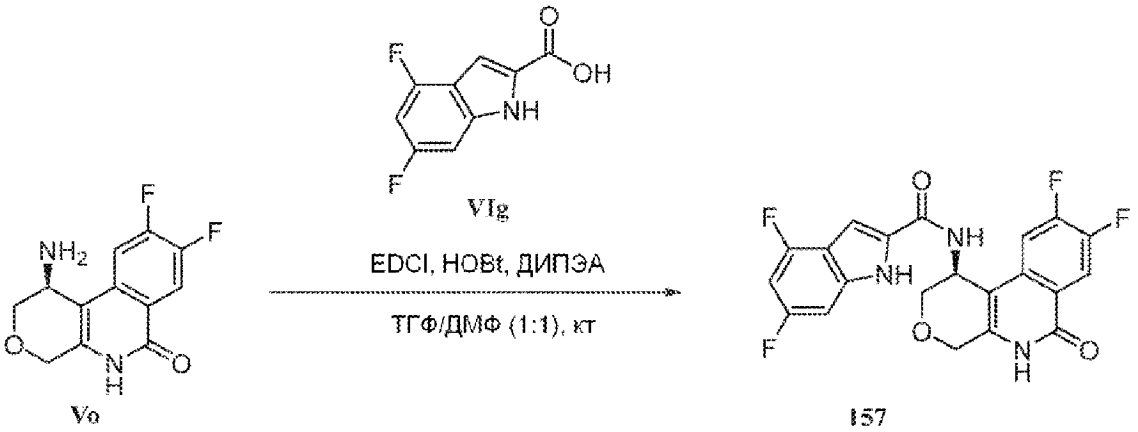
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vo**) и индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIn**). ЖХМС m/z найдено 396,1 $[M+H]^+$; ВУ=6,07 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,47-7,475 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,72-6,68 (м, 1H), 6,58 (т, 1H), 5,20 (д, 1H), 4,55-4,45 (м, 2H), 4,01 (д, 1H), 3,88 (д, 1H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 156)



К перемешиваемому раствору 42 мг (0,22 ммоль, 1,1 экв.) 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**) в 0,75 мл ТГФ при комнатной температуре добавляют 0,17 мл (1 ммоль, 5 экв.) ДИПЭА, 113 мг (0,6 ммоль, 3 экв.) EDCI, и 80 мг (0,6 ммоль, 3 экв.) HOBt, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. К этой смеси 50 мг (0,2 ммоль, 1 экв.) добавляют (S)-1-амино-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (**Vo**), и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч. После завершения реакции (по ТСХ), реакционную смесь выливают в ледяную воду (10 мл) и экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Органический слой промывают водой (20 мл), сушат над Na_2SO_4, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с водой (10 мл) и диэтиловым эфиром/н-пентаном (1:1, 2×10 мл) с получением (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамида (24 мг, 28% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 432,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,80 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,75 (шс, 2H), 8,94 (д, 1H), 8,09 (т, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,21 (д, 1H), 4,56-4,61 (м, 2H), 4,04 (д, 1H), 3,93-3,90 (м, 1H).

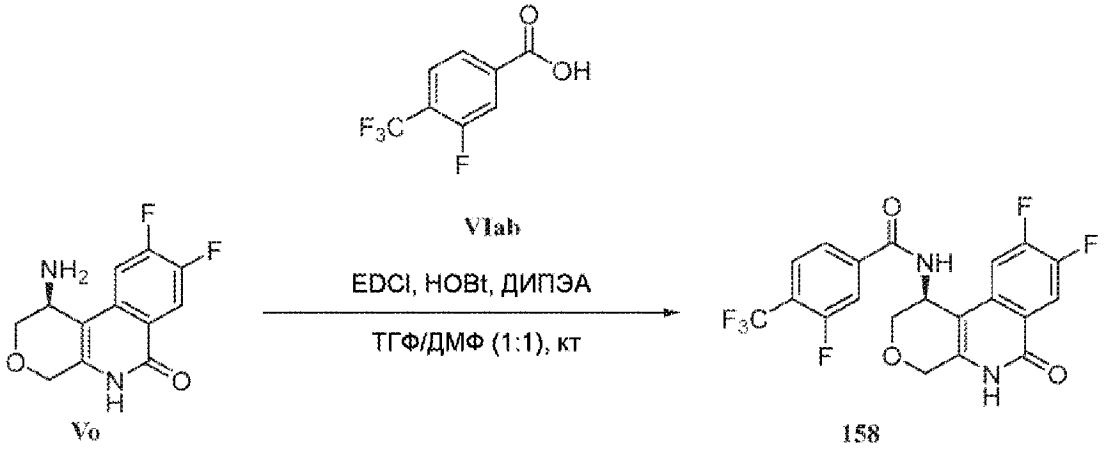
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 157)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-1-амино-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vo**) и 4,6-дифтор-1H-индол-2-

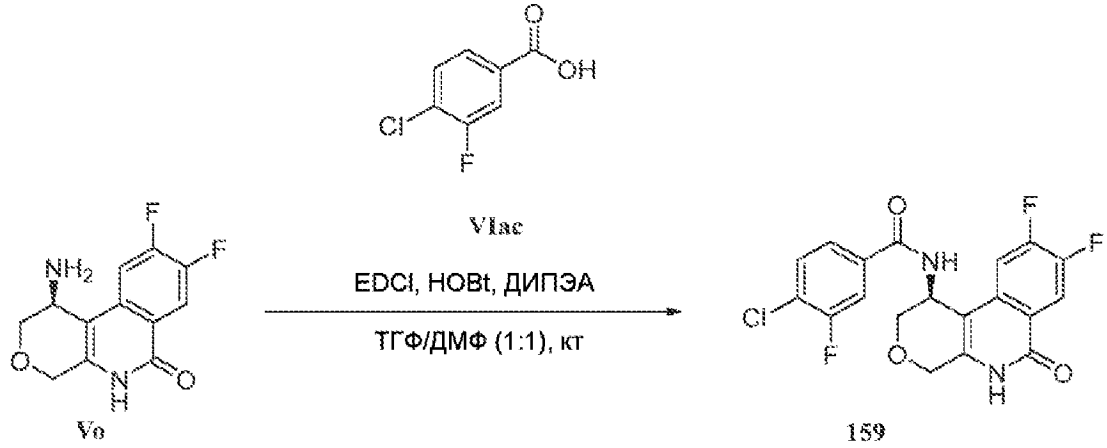
карбоновой кислоты (**VIg**). ЖХМС m/z найдено 432,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,24 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,1 (с, 1Н), 11,64 (с, 1Н), 8,97 (д, 1Н), 8,13-8,08 (м, 1Н), 7,48-7,44 (м, 1Н), 7,32 (с, 1Н), 7,03 (д, 1Н), 6,86 (т, 1Н), 5,22 (д, 1Н), 4,57-4,47 (м, 2Н), 4,06 (д, 1Н), 3,92 (д, 1Н).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид (Соединение 158)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-1-амино-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4Н)-она (**Vo**) и 3-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (**VIab**). ЖХМС m/z найдено 441 $[M-H]^-$; ВУ=3,06 мин (Способ С); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1Н), 9,19 (д, 1Н), 8,11 (т, 1Н), 7,95-7,88 (м, 3Н), 7,42-7,38 (м, 1Н), 5,19 (д, 1Н), 4,51 (м, 2, Н), 4,08 (д, 1Н), 3,91 (д, 1Н).

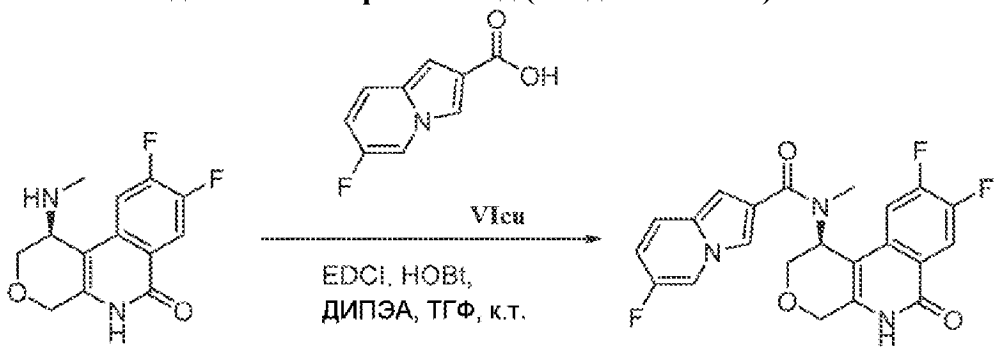
(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид (Соединение 159)



Энантиомерно чистый (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-1-амино-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4Н)-она (**Vo**) и 4-хлор-3-фторбензойной кислоты (**VIac**). ЖХМС m/z найдено 409,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,94 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-

d_6) δ 11,63 (с, 1H), 9,02 (д, 1H), 8,12-8,08 (м, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 5,17 (д, 1H), 4,54-4,45 (м, 2H), 4,05 (д, 1H), 3,91-3,88 (м, 1H).

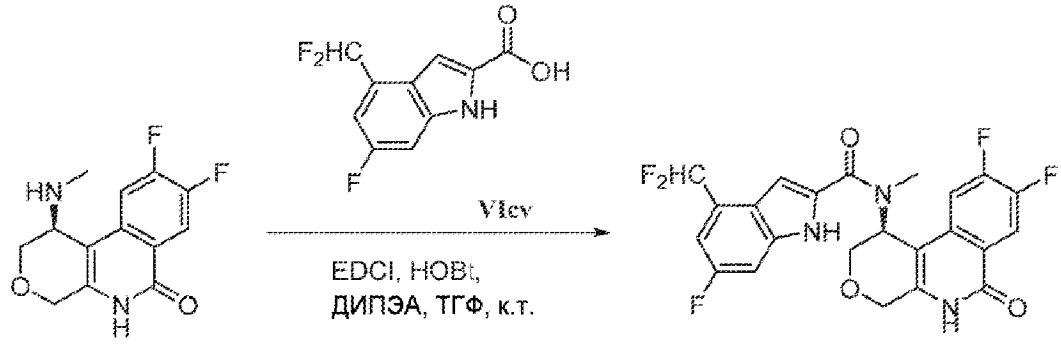
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 224)



Vb 224

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 6-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIcu**). ЖХМС m/z найдено 428,3 $[M+H]^+$; ВУ=5,17 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,45 (шс, 1H), 8,14-8,10 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,54-7,41 (м, 2H), 6,86-6,81 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,02 (с, 3H).

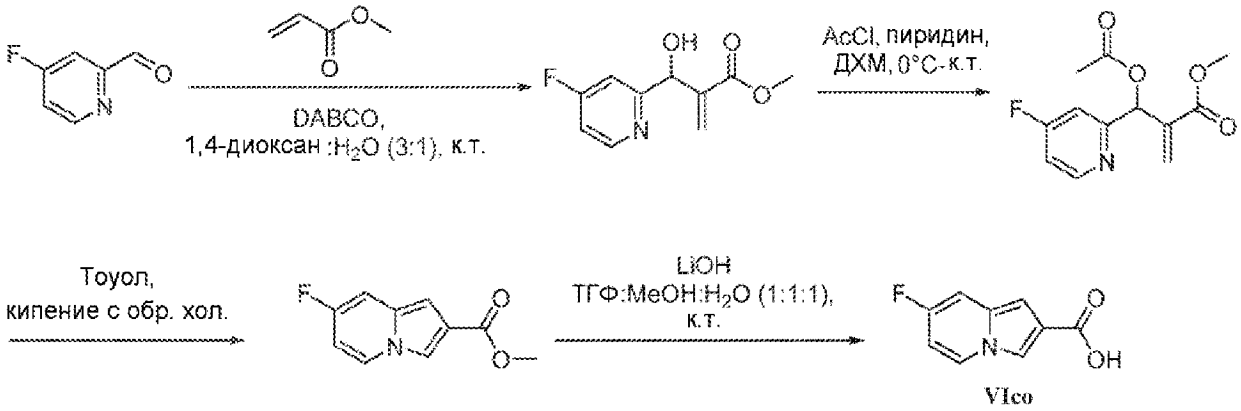
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 230)



Vb 230

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcv**). ЖХМС m/z найдено 478,3 $[M+H]^+$; ВУ=6,79 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (шс, 1H), 11,72 (шс, 1H), 8,15-8,10 (м, 1H), 7,48-7,19 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,66 (шс, 1H), 3,15 (с, 3H).

7-Фториндолизин-2-карбоновой кислоты (VIco)



Стадия i. К перемешиваемому раствору 4-фторпиколинальдегида в 20 мл 1,4-диоксана и 10 мл воды при комнатной температуре, добавляют 0,53 мл (5,91 ммоль, 1 экв.) метилакрилата, 40 мг (0,36 ммоль, 0,06 экв.) DABCO и затем реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением 410 мг неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищают комби-флэш хроматографией (силикагель) с использованием 30-40% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 250 мг (20% выход) метил 2-((4-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 212,16 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (кв, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 6,07 (д, 1H), 5,87 (т, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,61 (с, 3H). *Примечание*: *Реакцию повторяют в масштабе* 1 *г*, *как описано выше*, *и получают соответствующие результаты*.

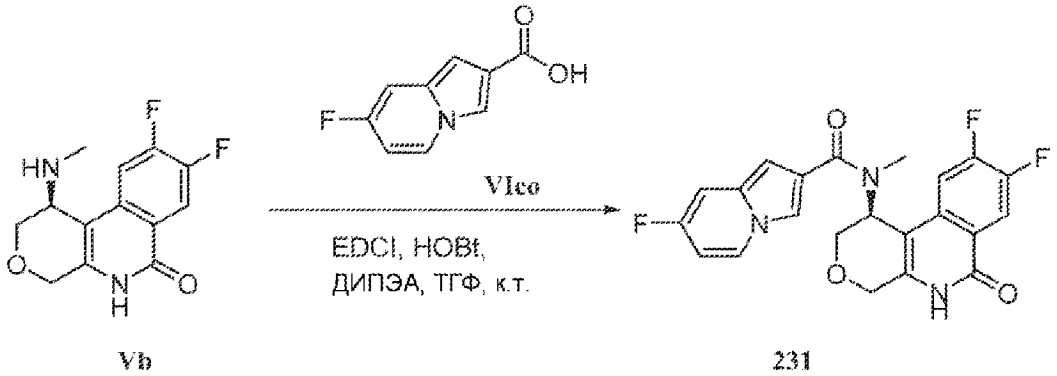
Стадия ii. К раствору 700 мг (3,31 ммоль, 1 экв.) метил 2-((4-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата в ДХМ (7 мл) добавляют 0,4 мл (4,97 ммоль, 1,5 экв.) пиридина и 355 мг (4,97 ммоль, 1,5 экв.) AcCl по каплям при 0°C, и реакцию перемешивают при к.т. в течение 1 ч. После завершения реакции смесь выливают в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением 0,7 г (неочищенного) метил 2-(ацетокси(4-фторпиридин-2-ил)метил)акрилата в виде желтого масла. Полученное неочищенное соединение берут как есть на следующей стадии.

Стадия iii. Раствор 700 мг (неочищенного) (2,76 ммоль, 1 экв.) метил 2-(ацетокси(4-фторпиридин-2-ил)метил)акрилата в толуоле (14 мл) нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции, смесь выпаривают досуха. Полученное неочищенное соединение смешивают с другой партией в том же количестве и очищают комби-флэш хроматографией (силикагель) с использованием 0-40% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 300 мг (23% выход) метил 7-фториндолизин-2-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 194,07 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (т, 1H),

8,09 (с, 1H), 7,28 (дд, 1H), 6,76-6,72 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,79 (с, 3H).

Стадия iv. К перемешиваемому раствору 450 мг (2,33 ммоль, 1 экв.) метил 7-фториндолизин-2-карбоксилата в смеси ТГФ:вода:MeOH (2:1:1) (9 мл), добавляют 279 мг (11,67 ммоль, 5 экв.) гидроксида лития, и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции смесь выпаривают досуха. Полученный остаток помещают в 10% раствор $KHSO_4$ (10 мл) и перемешивают в течение 10 минут. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением 210 мг (50% выход) 7-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIco**) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 180,17 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (т, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 6,73-6,68 (м, 1H), 6,64 (с, 1H).

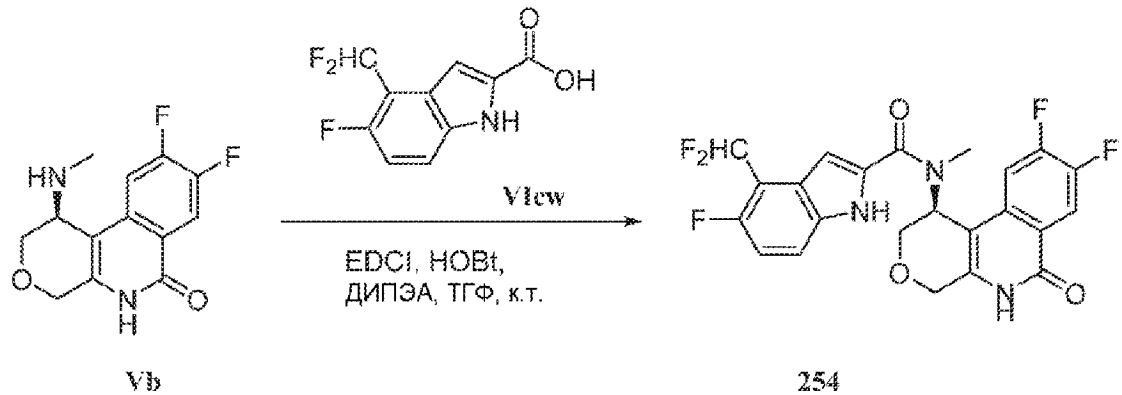
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 231)



Vb 231

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 7-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIco**). ЖХМС m/z найдено 428,3 $[M+H]^+$; ВУ=6,23 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,32 (шс, 1H), 8,14-8,10 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,43-7,21 (м, 2H), 6,68-6,58 (м, 2H), 5,75 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,00 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 254)

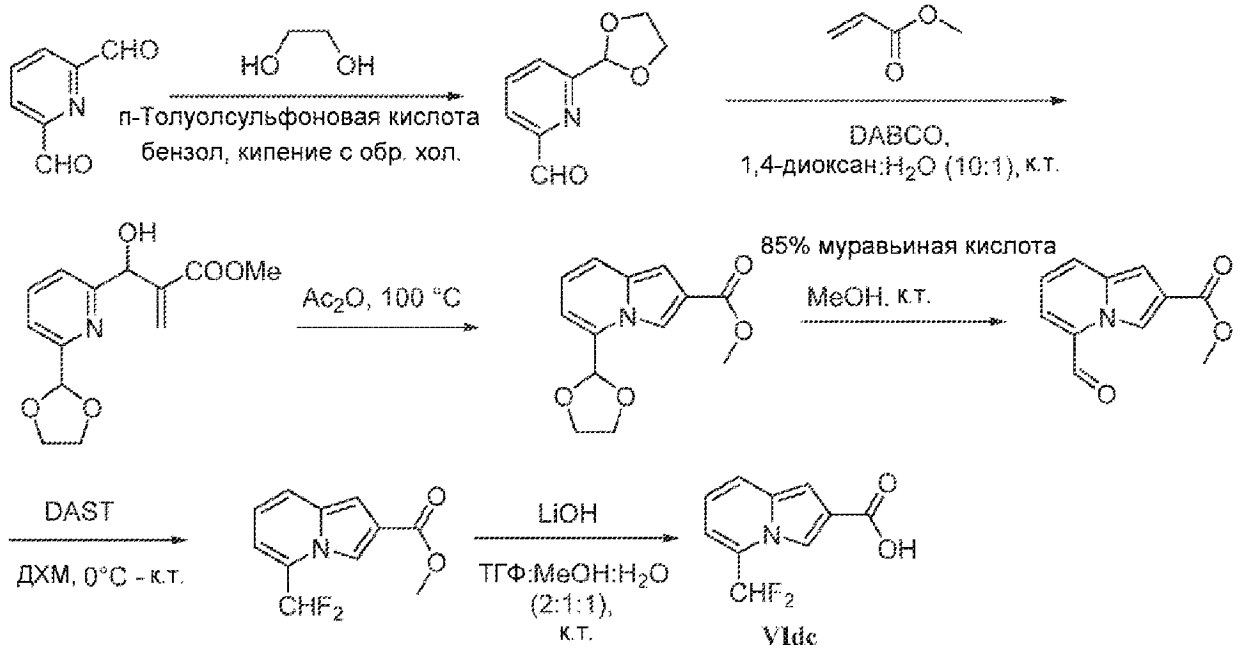


Vb 254

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-

c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcw**). ЖХМС m/z найдено 478,3 $[M+H]^+$; ВУ=7,68 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (шс, 1H), 11,73 (шс, 1H), 8,15-8,10 (м, 1H), 7,66-7,65 (м, 1H), 7,59-7,32 (м, 2H) 7,22-7,17 (т, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,14 (с, 3H).

5-(Дифторметил)индолизин-2-карбоновая кислота (VIdc)



Стадия i. К перемешиваемому раствору 10 г (74,1 ммоль, 1 экв.) пиридин-2,6-дикарбальдегида в 100 мл бензола при комнатной температуре, добавляют 4,1 мл (66,6 ммоль, 0,9 экв.) этан-1,2-диола, 1,2 г (7,4 ммоль, 0,1 экв.) п-толуолсульфоновой кислоты и затем реакцию перемешивают при 100°C в течение 4 ч, с использованием аппарата Дина-Старка для удаления воды. После завершения реакции, смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением 13 г неочищенного соединения. Продукт очищают Комби-флэш (силикагель) с использованием 30-40% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 3,4 г (26% выход) 6-(1,3-диоксолан-2-ил)пиколинальдегида в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 180,31 $[M+H]^+$, ВУ=1,13 мин, (Способ E).

Стадия ii. К перемешиваемому раствору 3,5 г 6-(1,3-диоксолан-2-ил)пиколинальдегида в 35 мл 1,4-диоксана и 3,5 мл воды при комнатной температуре, 0,53 мл (5,9 ммоль, 1 экв.) метилакрилата, добавляют 3 г (0,36 ммоль, 0,06 экв.) DABCO, и затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением 5 г неочищенного соединения. Продукт очищают

Комби-флэш (силикагель) с использованием 30-40% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 3,1 г (57% выход) метил 2-((6-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата. ЖХМС m/z найдено 265,91 $[M+H]^+$, ВУ=1,21 мин, (Способ E).

Стадия iii. К 3,1 г (11,6 ммоль, 1 экв.) метил 2-((6-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата добавляют Ac_2O (30 мл) и смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь выпаривают досуха. Полученное неочищенное соединение смешивают с другой партией в том же количестве и очищают Комби-флэш (силикагель) с использованием 0-40% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 720 мг (24% выход) метил 5-(1,3-диоксолан-2-ил)индолизин-2-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 247,98 $[M+H]^+$, ВУ=1,77 мин, (Способ E).

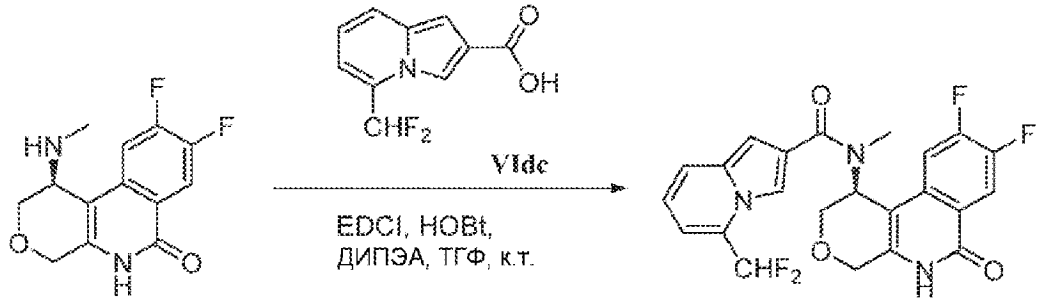
Стадия iv. К перемешиваемому раствору 720 мг (2,9 ммоль, 1 экв.) метил 5-(1,3-диоксолан-2-ил)индолизин-2-карбоксилата в 10 мл MeOH медленно добавляют по каплям 0,5 мл (11,6 ммоль, 4 экв.) муравьиной кислоты при 0°C и перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, смесь медленно добавляют по каплям на лед и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 220 мг (37% выход) метил 5-формилиндолизин-2-карбоксилата, в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 203,95 $[MH]^+$, ВУ=1,80 мин, (Способ E).

Стадия v. К перемешиваемому раствору 220 мг (1,08 ммоль, 1 экв.) метил 5-формилиндолизин-2-карбоксилата в 10 мл ДХМ медленно добавляют 1,08 мл (3,25 ммоль, 3 экв.) DAST по каплям при 0°C, и перемешивание продолжают в течение 16 ч. После завершения реакции, смесь медленно добавляют по каплям на лед и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 48 мг (20% выход) метил 5-(дифторметил)индолизин-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 225,94 $[MH]^+$, (Способ E).

Стадия vi. К перемешиваемому раствору 48 мг (0,21 ммоль, 1 экв.) метил 5-(дифторметил)индолизин-2-карбоксилата в смеси ТГФ:вода:MeOH (2:1:1) (3 мл), добавляют 28 мг (1,2 ммоль, 2,5 экв.) LiOH при 0°C, и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции, летучие вещества выпаривают, и смесь подкисляют 10% водн. раствором $KHSO_4$ до pH ~2. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме с получением 35 мг (77% выход) 5-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIdc**)

в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 211,92 $[M+H]^+$, ВУ=1,44 мин, (Способ E).

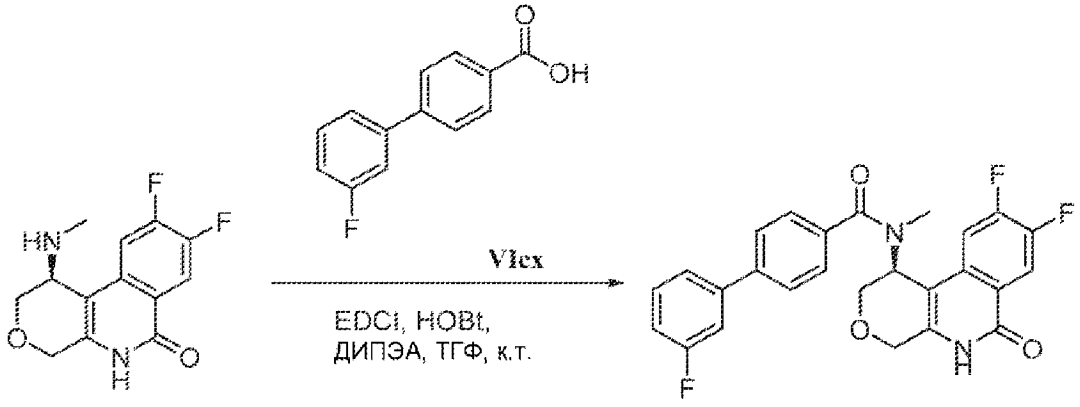
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 266)



Vb 266

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIdc**). ЖХМС m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$; ВУ=7,68 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,51-7,28 (м, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,87 (т, 2H), 5,72 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,05-4,02 (м, 1H), 3,01 (с, 3H).

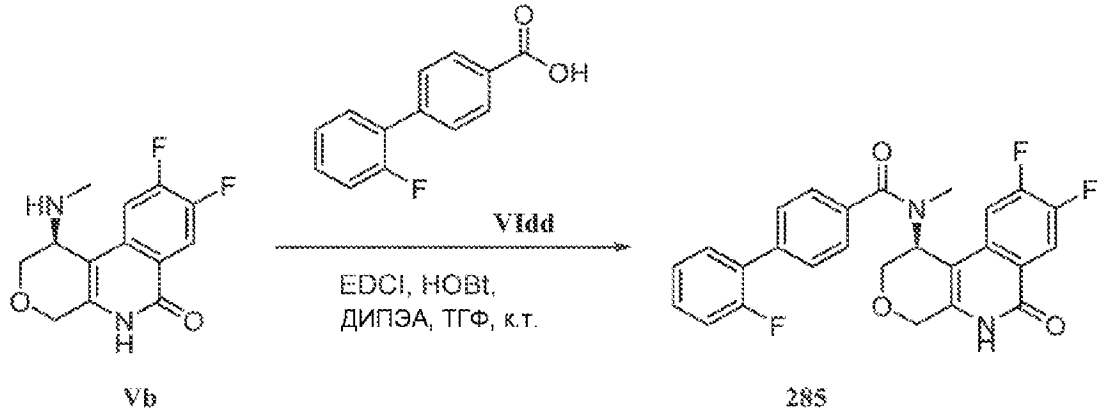
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (Соединение 283)



Vb 283

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (**VIcx**). ЖХМС m/z найдено 465,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,84 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,80 (д, 2H), 7,57-7,49 (м, 6H), 7,23 (т, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 2,78 (с, 3H).

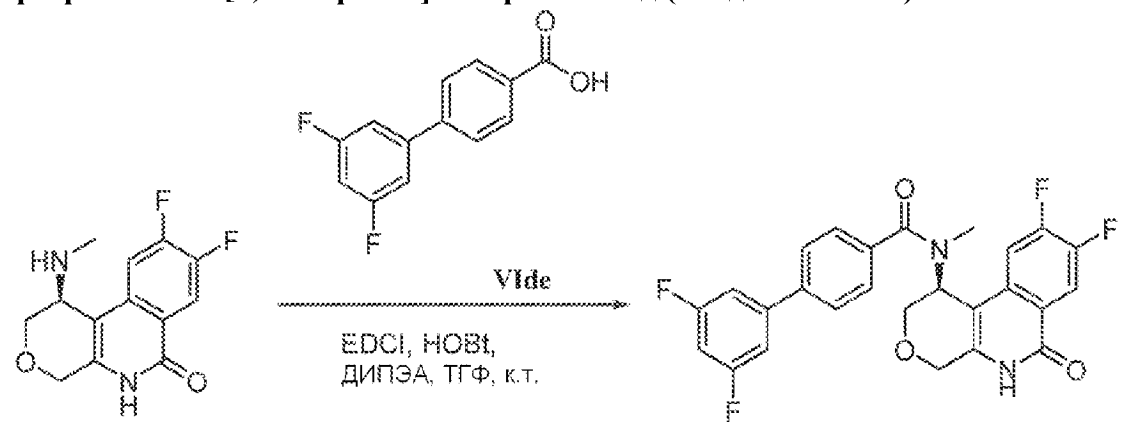
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (Соединение 285)



Vb 285

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (**VIdd**). ЖХМС m/z найдено 465,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,75 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,64 (д, 2H), 7,58-7,42 (м, 5H), 7,36-7,30 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,08-4,04 (м, 1H), 2,77 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (Соединение 286)

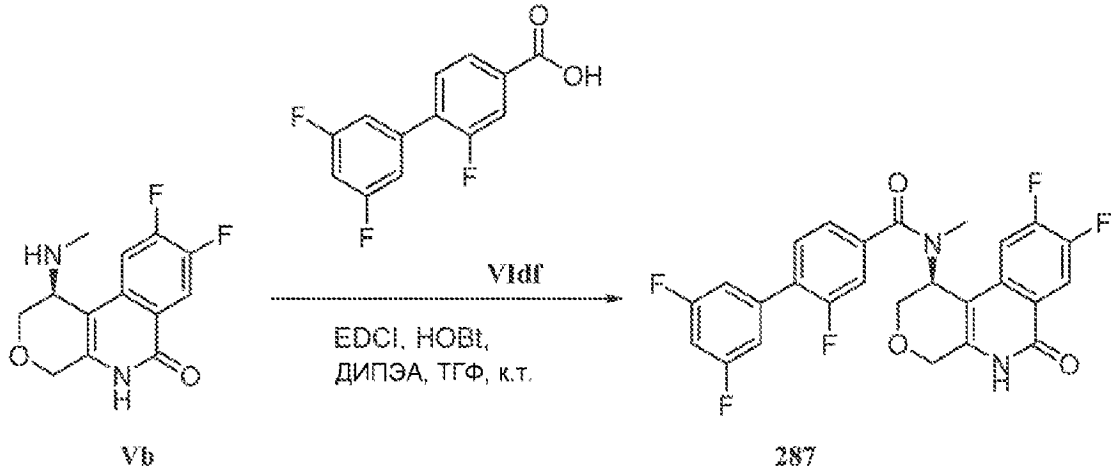


Vb 286

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (**VIde**). ЖХМС m/z найдено 483,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,01 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,54-7,49 (м, 5H), 7,29-7,24 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,08-4,03 (м, 1H), 2,75 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-

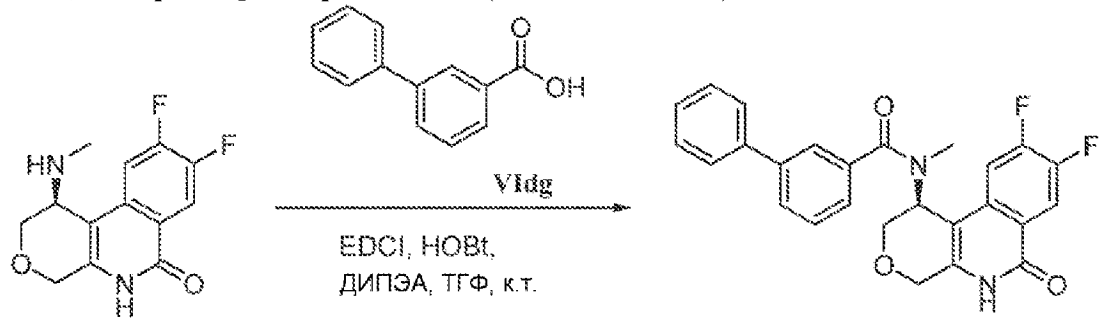
2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (Соединение 287)



Vb 287

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2,3',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (**VIdf**). ЖХМС m/z найдено 501,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,16 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 4H), 5,69 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,06-4,02 (м, 1H), 2,76 (с, 3H).

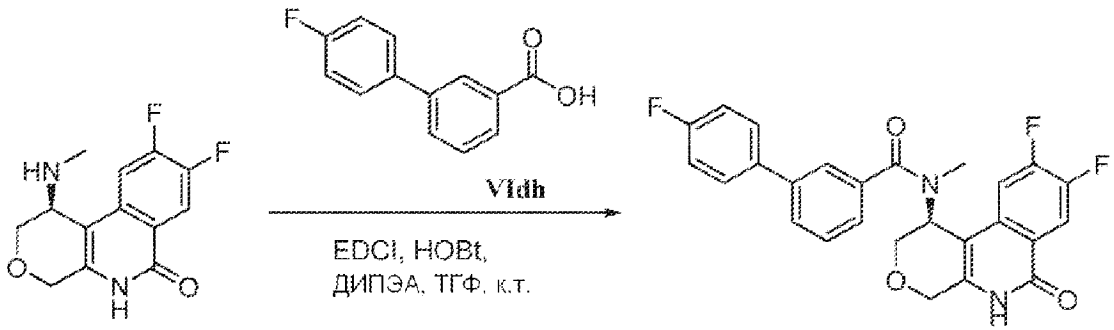
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (Соединение 288)



Vb 288

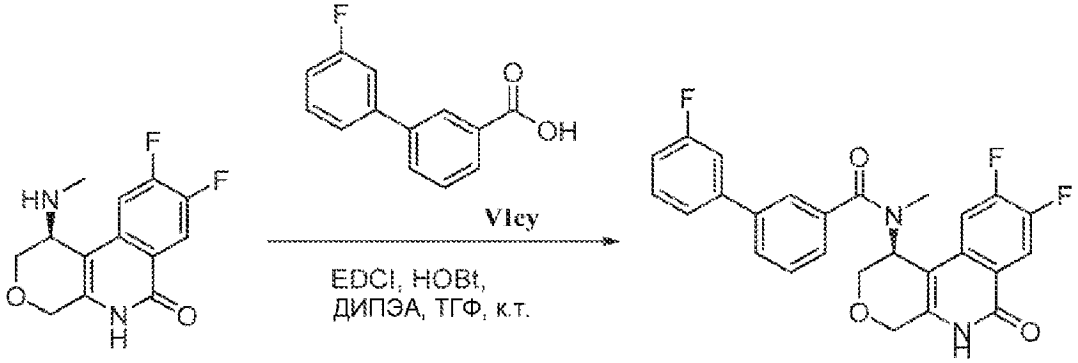
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и [1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (**VIdg**). ЖХМС m/z найдено 447,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,68 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,68 (д, 3H), 7,57-7,47 (м, 4H), 7,41-7,35 (м, 2H), 5,73 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 2,75 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (Соединение 289)



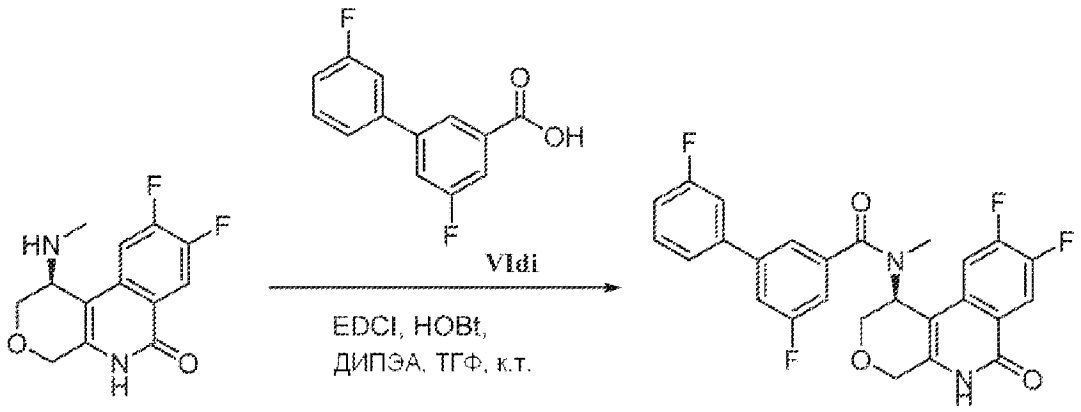
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (**VIdh**). ЖХМС m/z найдено 465,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,75 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,75-7,72 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 3H), 5,73 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 2,74 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (Соединение 290)



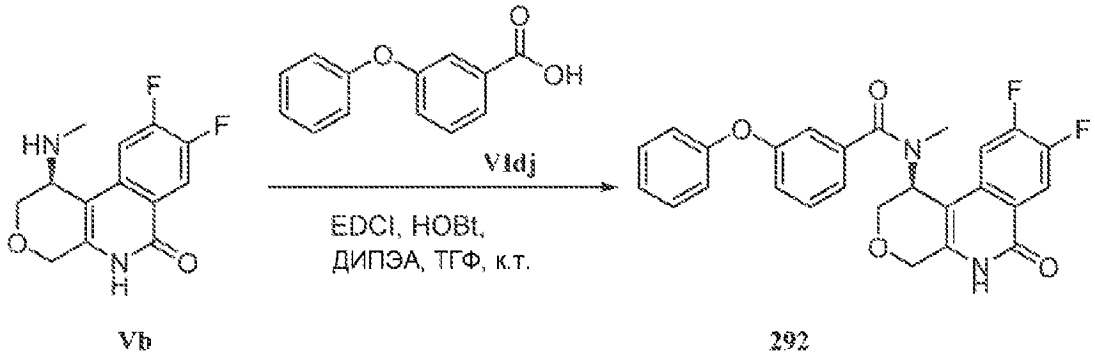
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (**VIcy**). ЖХМС m/z найдено 465,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,75 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,56-7,52 (м, 5H), 7,38 (д, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 2,74 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (Соединение 291)



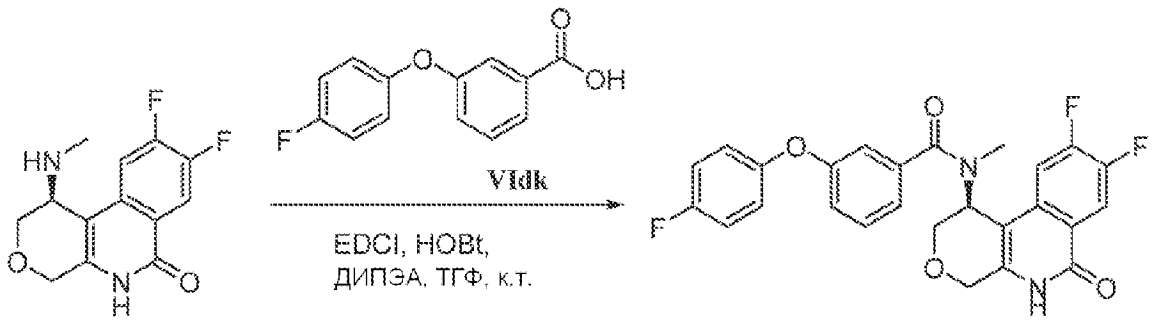
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3',5-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (**VIdi**). ЖХМС m/z найдено 483,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,96 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,63-7,49 (м, 5H), 7,28-7,24 (м, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 2,74 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид (Соединение 292)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-феноксибензойной кислоты (**VIdj**). ЖХМС m/z найдено 463,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,68 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,48-7,38 (м, 4H), 7,22-7,03 (м, 5H), 6,95 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,03-3,99 (м, 1H), 2,68 (с, 3H).

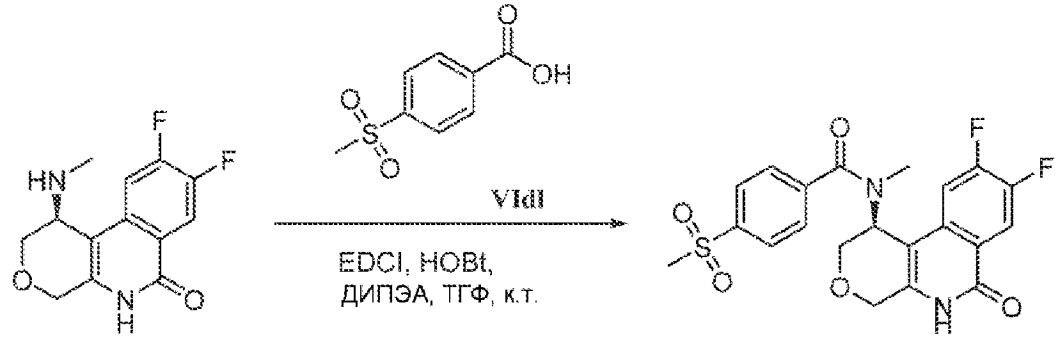
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид (Соединение 293)



Vb 293

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(4-фторфенокси)бензойной кислоты (**VIdk**). ЖХМС m/z найдено 481,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,72 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,23 (т, 2H), 7,12-7,06(м, 4H), 6,90 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,03-3,99 (м, 1H), 2,67 (с, 3H).

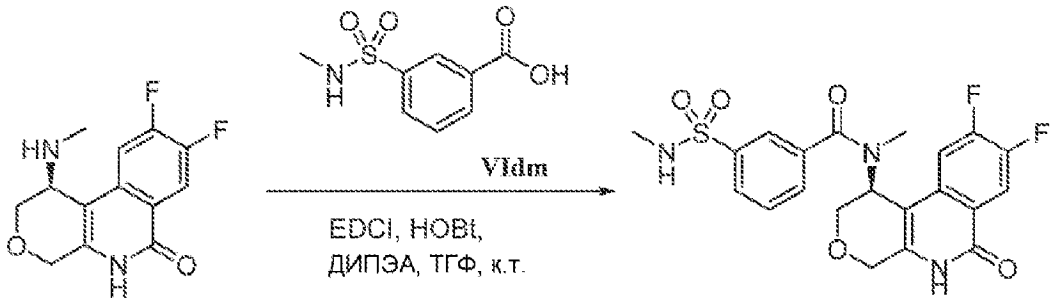
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид (Соединение 295)



Vb 295

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(метилсульфонил)бензойной кислоты (**VIdl**). ЖХМС m/z найдено 449,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,31 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,7 (шс, 1H), 8,14 (т, 1H), 8,01 (д, 2H), 7,67 (д, 2H), 7,51-7,46 (м, 1H), 5,7 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,06-4,02 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,69 (с, 3H).

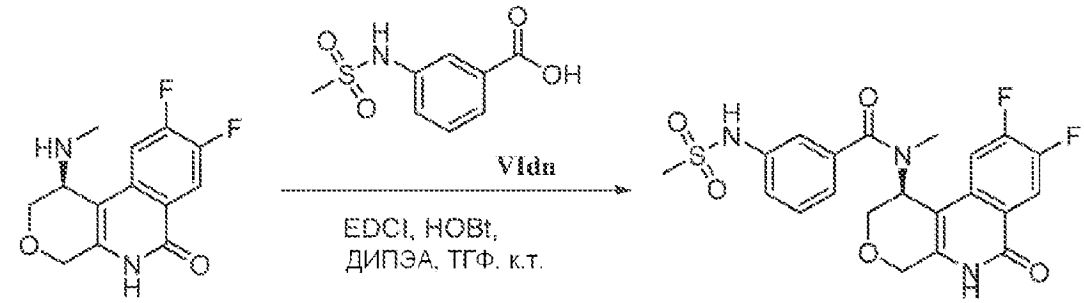
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид (Соединение 296)



Vb 296

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(N-метилсульфамоил)бензойной кислоты (**VIdm**). ЖХМС m/z найдено 464,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,48 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,7 (с, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,32 (д, 1H), 4,05-4,02 (м, 1H), 2,71 (с, 3H).), 2,42 (д, 3H).

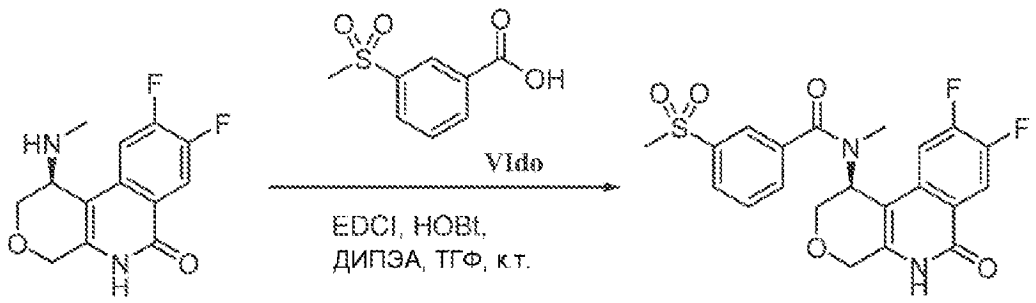
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид (Соединение 297)



Vb 297

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(метилсульфонамидо)бензойной кислоты (**VIdn**). ЖХМС m/z найдено 464,2 $[M+H]^+$; ВУ=6,00 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,7 (с, 1H), 9,90 (шс, 1H), 8,16-8,11 (м, 1H), 7,52-7,39 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,11 (д, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,06-4,02 (м, 1H), 3,0 (с, 3H), 2,70 (с, 3H).

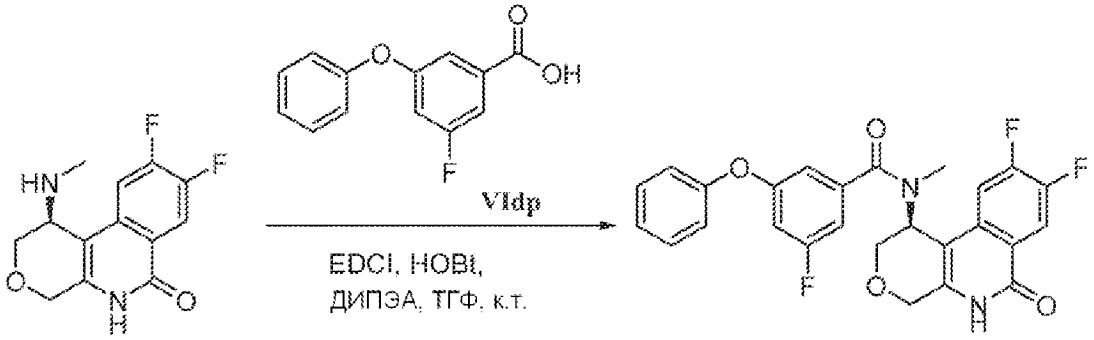
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид (Соединение 298)



Vb 298

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(метилсульфонил)бензойной кислоты (**VIdo**). ЖХМС m/z найдено 449,1 $[M+H]^+$; ВУ=6,04 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,82 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 8,01 (т, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,5-7,45 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 4,04-4,01 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,70 (с, 3H).

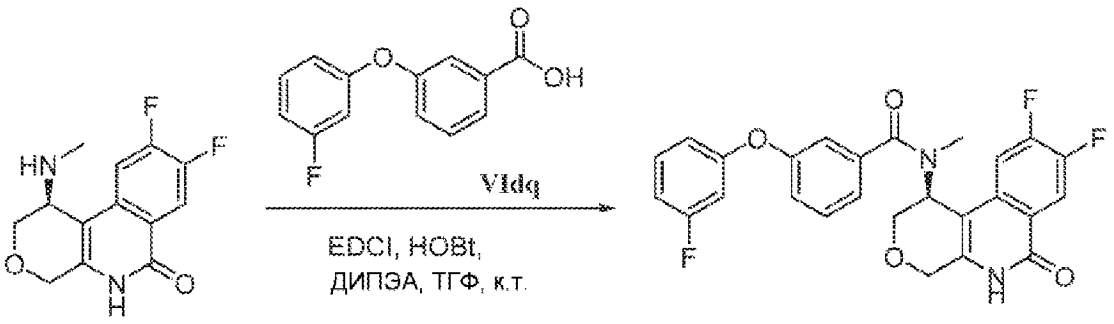
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид (Соединение 303)



Vb 303

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-фтор-5-феноксибензойной кислоты (**VIdp**). ЖХМС m/z найдено 481,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,93 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (шс, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,42 (т, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,10 (м, 2H), 7,00 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 3,99 (м, 1H), 2,67 (с, 3H).

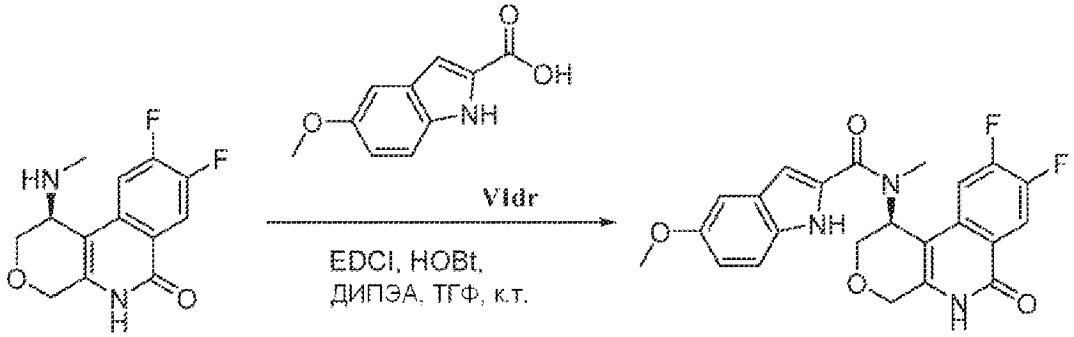
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид (Соединение 322)



Vb 322

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(3-фторфенокси)бензойной кислоты (**VIdq**). ЖХМС m/z найдено 481,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,78 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (шс, 1H), 8,08 (т, 1H), 7,51-7,34 (м, 3H), 7,16 (т, 2H), 7,03-6,85 (д, 4H), 5,62 (с, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,0 (д, 1H), 2,68 (с, 3H).

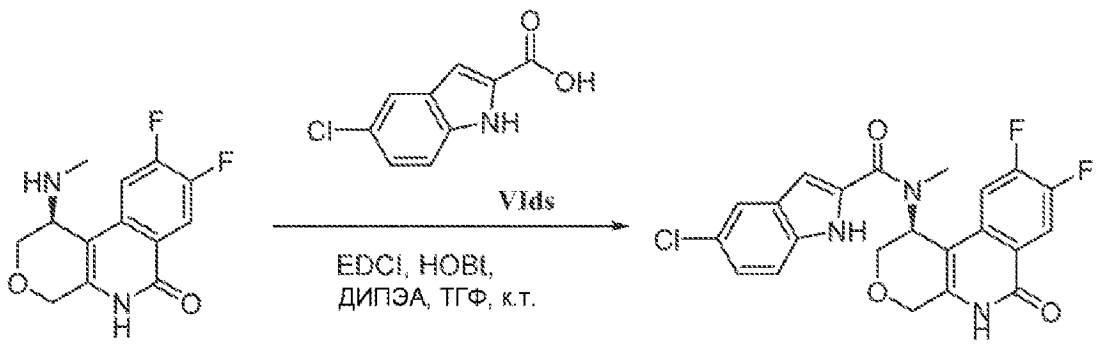
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 324)



Vb 324

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdr**). ЖХМС m/z найдено 440,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,88 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (шс, 1H), 11,57 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,88-6,85 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,16(д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,16 (с, 3H).

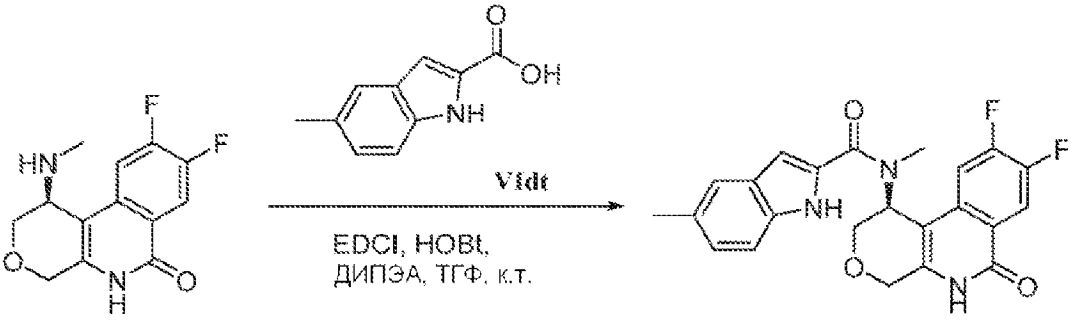
(S)-5-хлор-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 325)



Vb 325

Энантиомерно чистый (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIds**). ЖХМС m/z найдено 444,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,61 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (шс, 1H), 11,72 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,22 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,15 (с, 3H).

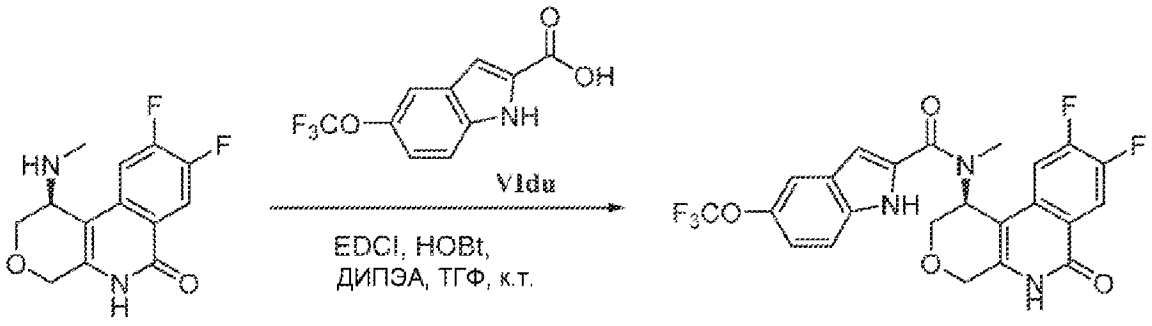
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 326)



Vb 326

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdt**). ЖХМС m/z найдено 424,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,44 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (шс, 1H), 11,58 (шс, 1H), 8,15-8,10 (м, 1H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,04 (д, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

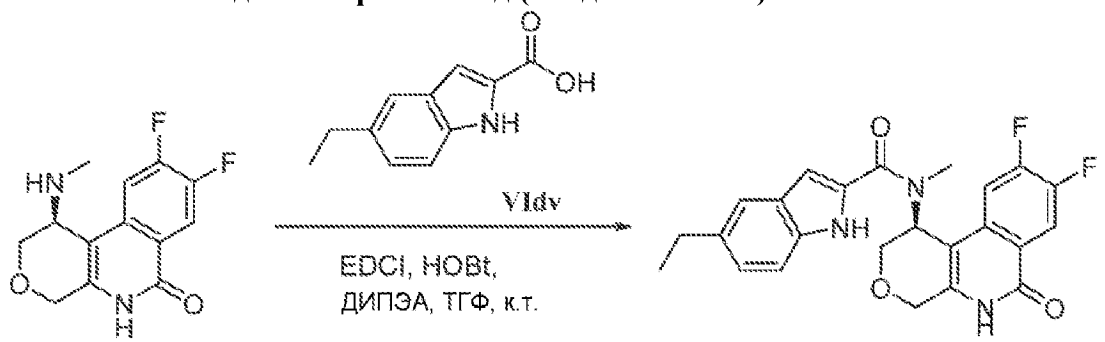
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 327)



Vb 327

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdu**). ЖХМС m/z найдено 494,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,92 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,0 (с, 1H), 11,72 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,16 (с, 3H).

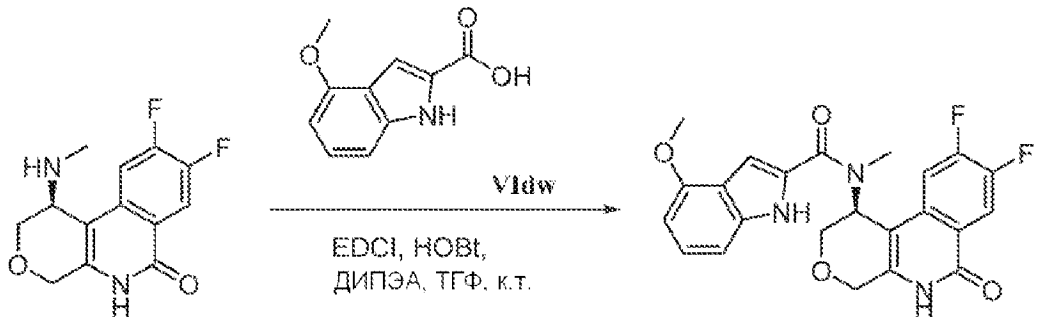
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 328)



Vb 328

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdv**). ЖХМС m/z найдено 438,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,82 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 11,59 (с, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,47-7,37 (м, 3H), 7,08 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,17(д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,68-2,63 (м, 2H), 1,27-1,18 (т, 3H).

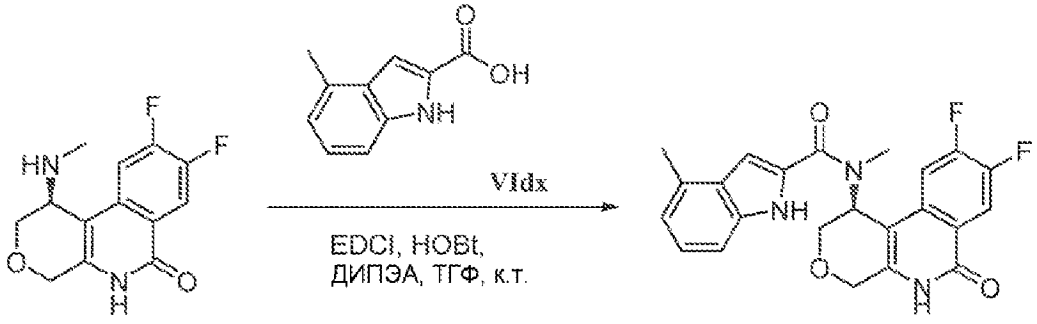
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 329)



Vb 329

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdw**). ЖХМС m/z найдено 440,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,00 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (шс, 2H), 8,12 (т, 1H), 7,43 (шс, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,52 (д, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,17 (с, 3H).

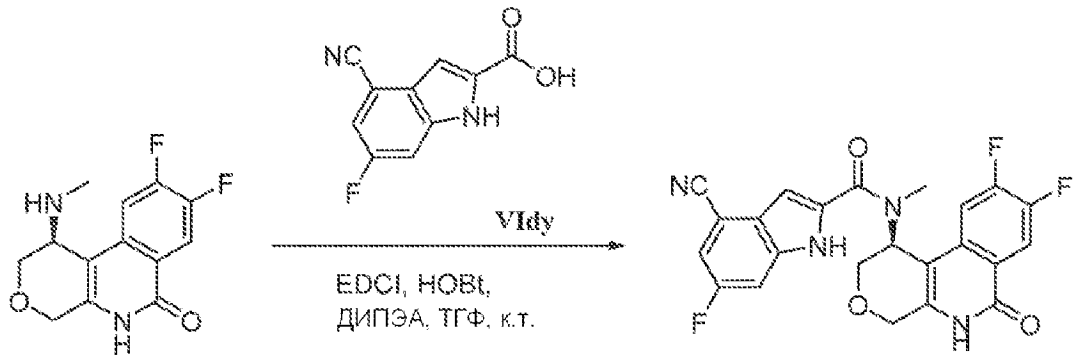
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 330)



Vb 330

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdx**). ЖХМС m/z найдено 424,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,36 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (шс, 1H), 11,68 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,47 (шс, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19-4,04 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).

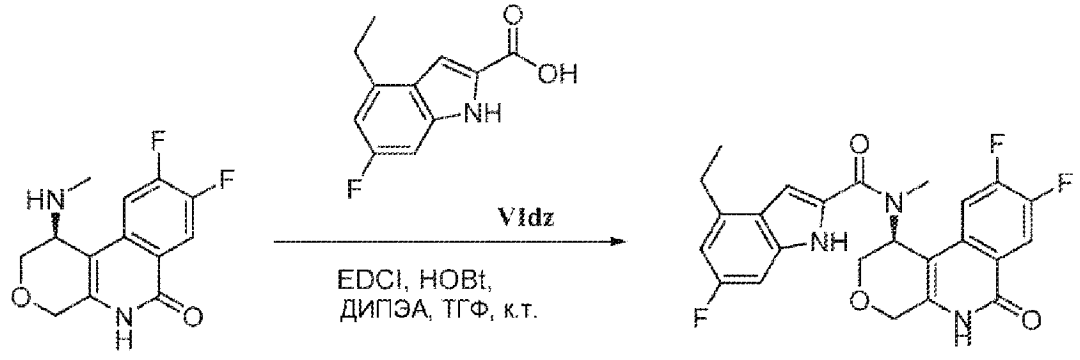
(S)-4-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 341)



Vb 341

Энантиомерно чистый (S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-циано-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdy**). ЖХМС m/z найдено 453,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,10 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (шс, 2H), 8,11 (т, 1H), 7,55-6,86 (м, 4H), 5,74 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,19 (с, 3H).

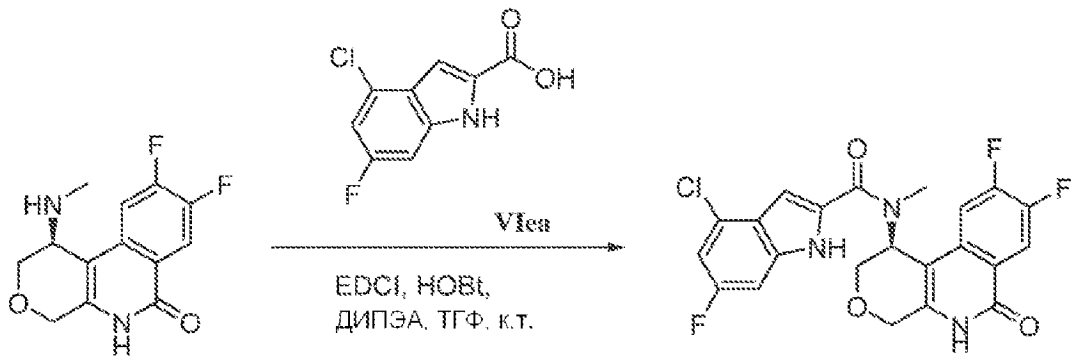
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 342)



Vb 342

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) 4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdz**). ЖХМС m/z найдено 456,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,85 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,76 (шс, 2H), 8,12 (м, H1HH), 7,46 (шс, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,76 (д, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,18 (шс, 3H), 2,86 (д, 2H), 1,24 (т, 3H).

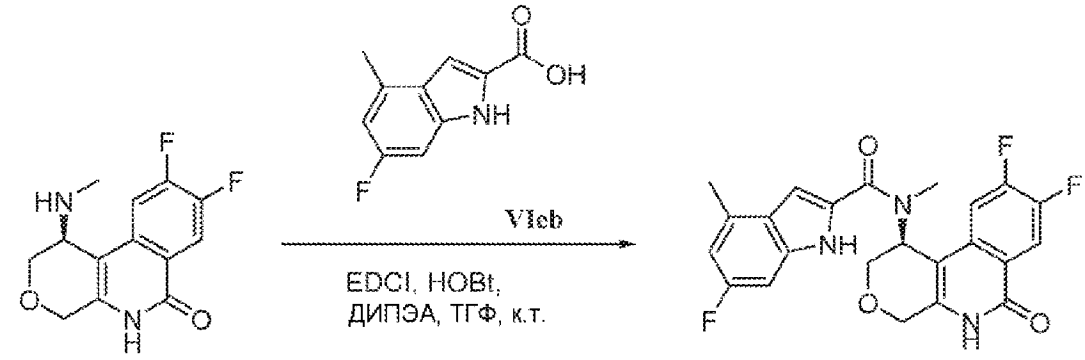
(S)-4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 343)



Vb 343

Энантиомерно чистый (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIea**). ЖХМС m/z найдено 462,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,81 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,0 (шс, 2H), 8,10 (т, 1H), 7,48-7,36 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,17 (с, 3H).

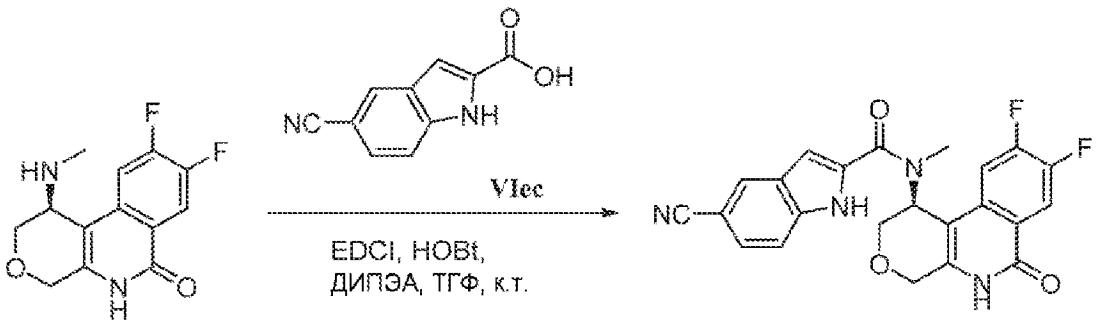
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 344)



Vb 344

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIeb**). ЖХМС m/z найдено 442,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,52 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,75 (шс, 2H), 8,12 (т, 1H), 7,45 (шс, 1H), 7,0 (шс, 2H), 6,74 (д, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,18 (шс, 3H), 2,48 (с, 3H).

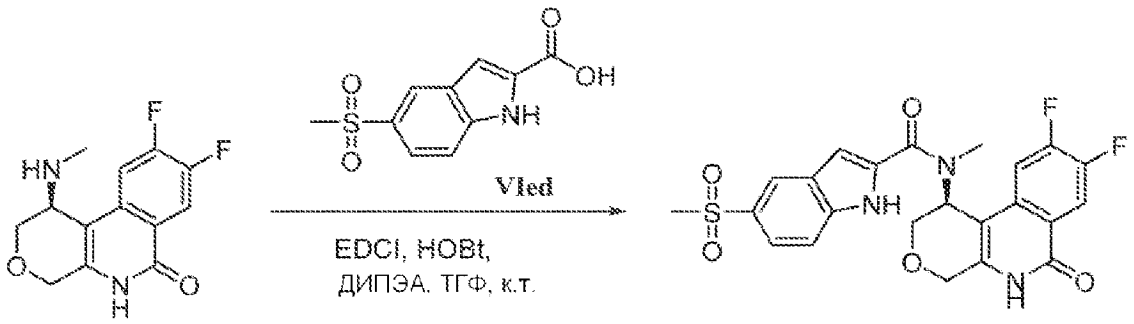
(S)-5-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 345)



Vb 345

Энантиомерно чистый (S)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIec**). ЖХМС m/z найдено 435,3 $[M+H]^+$; ВУ=3,69 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,29 (шс, 1H), 11,73 (шс, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,52 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,08 (д, 1H), 3,16 (с, 3H).

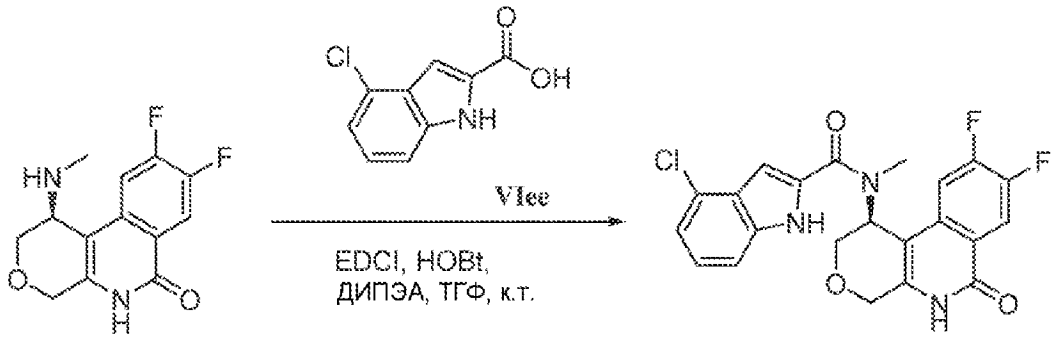
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 346)



Vb 346

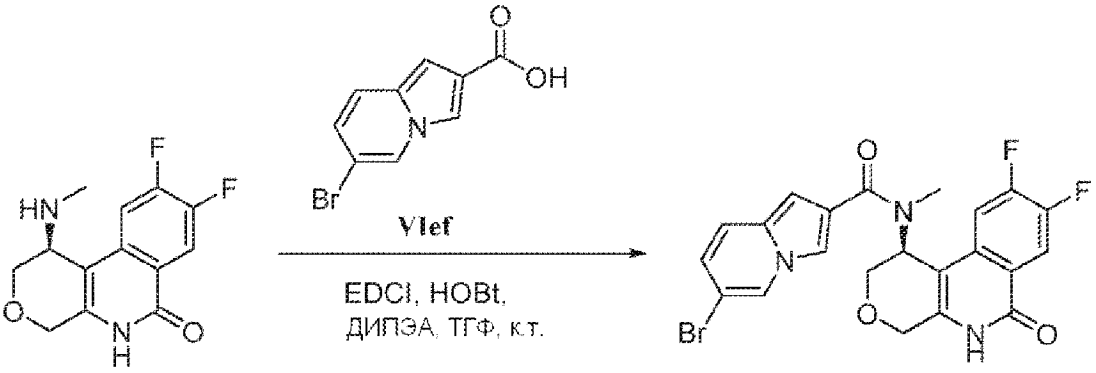
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIed**). ЖХМС m/z найдено 488,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,04 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (шс, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,16 (с, 6H).

(S)-4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 347)



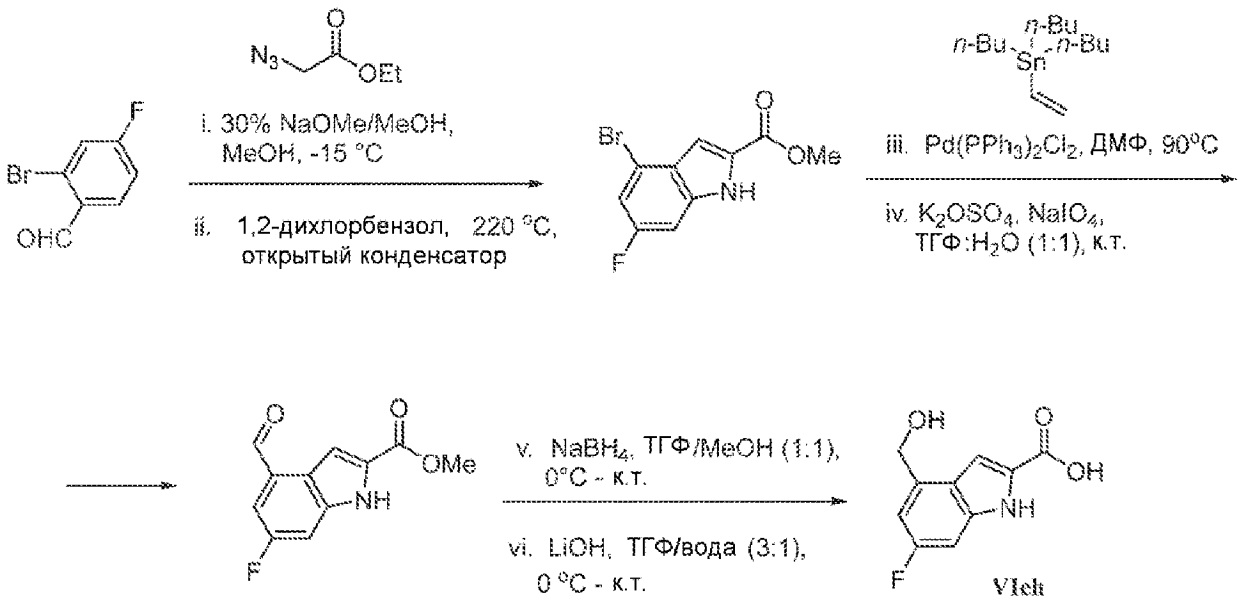
Энантиомерно чистый (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIee**). ЖХМС m/z найдено 444,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,56 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (шс, 1H), 11,73 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,21 (т, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,76(с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,18 (с, 3H).

(S)-6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 348)



Энантиомерно чистый (S)-6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 6-броминдолизин-2-карбоновой кислоты (**VIef**). ЖХМС m/z найдено 488,3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,14 (д, 2H), 6,84 (д, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,0 (с, 3H).

6-Фтор-4-(гидроксиметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота (VIeh)



Стадия i. К перемешиваемому раствору 30% NaOMe/MeOH в 15 мл MeOH добавляют 5 г (24,3 ммоль, 1 экв.) 2-бром-4-фторбензальдегида и 7 г (54,2 ммоль, 2,2 экв.) этил 2-азидоацетата в 15 мл MeOH добавляют по каплям при -15°C. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь выливают по каплям на перемешиваемый лед, и перемешивание продолжают в течение еще 30 мин. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией, промывают водой, сушат, и очищают колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш и 10% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 2 г (27% выход) метил (Z)-2-азидо-3-(2-бром-4-фторфенил)акрилата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22-8,18 (м, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 3,88 (с, 3H).

Стадия ii. Раствор 2 г (29,8 ммоль, 1 экв.) метил (Z)-2-азидо-3-(2-бром-4-фторфенил)акрилата в 20 мл 1,2-дихлорбензола нагревают при 220°C, с использованием нагревательного кожуха с открытым конденсатором, в течение 1 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь разбавляют петролейным эфиром (30 мл) и перемешивают при 0°C в течение 10 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, промывают петролейным эфиром (20 мл) и сушат в вакууме с получением 900 мг (49% выход) метил 4-бром-6-фтор-1H-индол-2-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 271,84 $[M+H]^+$, RT: 2,09 мин (Способ E).

Стадия iii. К перемешиваемому раствору 500 мг (1,83 ммоль, 1 экв.) метил 4-бром-6-фтор-1H-индол-2-карбоксилата в 5 мл ДМФ (10 об.) добавляют 0,65 мл (2,2 ммоль, 1,2 экв.) три-бутилвинилолова. Полученную смесь дегазируют с аргоном в течение 15 мин. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (130 мг, 0,18 ммоль, 0,1 экв.) добавляют при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь фильтруют через слой CELITE® и фильтрат разбавляют льдом-водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают льдом-водой (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4,

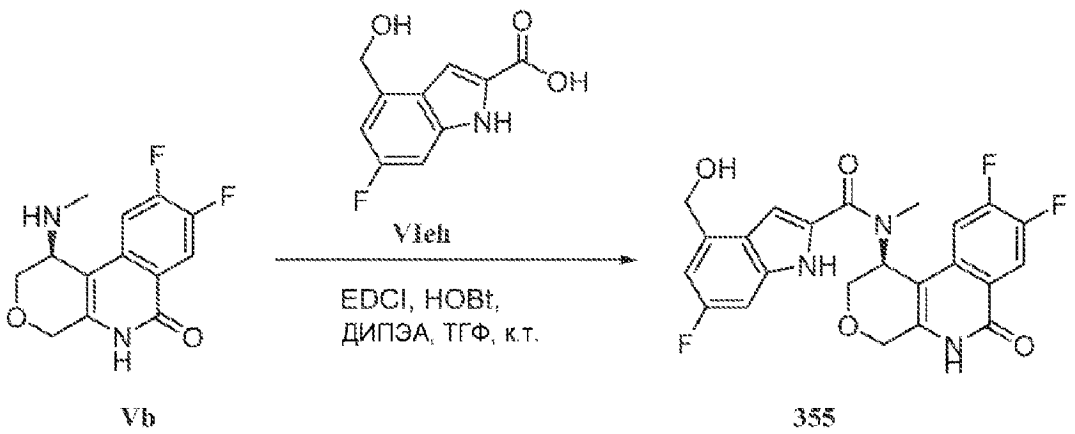
фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученное соединение очищают колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш и 10% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 300 мг (74% выход) метил 6-фтор-4-винил-1H-индол-2-карбоксилата, в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 220,24 $[M+H]^+$, ВУ=2,07 мин (Способ E).

Стадия iv. К перемешиваемому раствору 300 мг (1,36 ммоль, 1 экв.) метил 6-фтор-4-винил-1H-индол-2-карбоксилата в 3 мл ТГФ и 3 мл воды добавляют 5 мг (0,013 ммоль, 0,01 экв.) K_2OSO_4 и 670 мг (3,18 ммоль, 2,3 экв.) $NaIO_4$ при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь фильтруют через слой CELITE® и фильтрат разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученное соединение очищают колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш и 10% этилацетатом/петролейным эфиром) с получением 150 мг (49% выход) метил 6-фтор-4-формил-1H-индол-2-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 222,20 $[M+H]^+$, ВУ=1,72 мин (Способ E).

Стадия v. К перемешиваемому раствору 240 мг (0,9 ммоль, 1 экв.) метил 6-фтор-4-формил-1H-индол-2-карбоксилата в 3 мл метанола при комнатной температуре в инертной атмосфере, 51 мг (1,35 ммоль, 1,5 экв.) $NaBH_4$ порциями добавляют при 0°C и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ и ЖХМС анализу), смесь разбавляют водой (50 мл), фильтруют и собранные твердые вещества промывают этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный продукт растирают с диэтиловым эфиром (10 мл) и сушат в вакууме с получением 200 мг метил 6-фтор-4-(гидроксиметил)-1H-индол-2-карбоксилата в виде светло-коричневого твердого вещества, которое переносят на следующую стадию без дальнейшей очистки. ЖХМС m/z найдено 238,21 $[M+H]^+$.

Стадия vi. К перемешиваемому раствору 180 мг (0,8 ммоль, 1 экв.) метил 6-фтор-4-(гидроксиметил)-1H-индол-2-карбоксилата в смеси ТГФ:вода:MeOH (2:1:1) (5 мл), добавляют 169 мг (2,53 ммоль, 3 экв.) LiOH при 0°C и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), летучие вещества выпаривают и остаток подкисляют 10% водн. раствором $KHSO_4$ до pH ~2. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией, промывают водой, и сушат в вакууме с получением 130 мг (77% выход) 6-фтор-4-(гидроксиметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIeh**), в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 222,16 $[M-H]^-$, ВУ=1,39 мин, (Способ E).

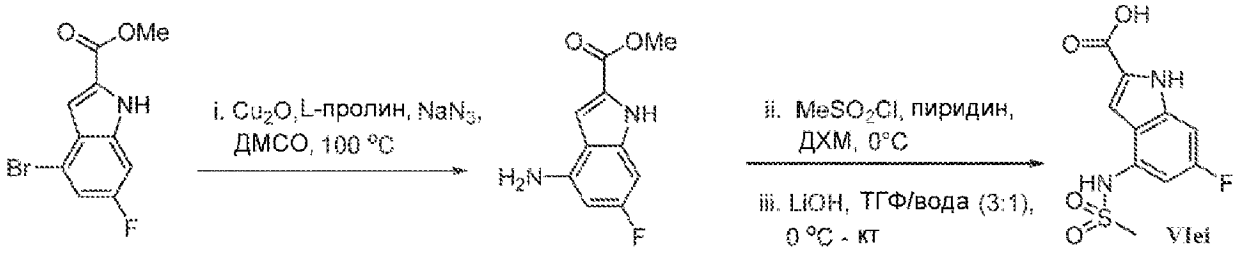
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 355)



Vb 355

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 6-фтор-4-(гидроксиметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIeh**). ЖХМС m/z найдено 458,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,29 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,79 (шс, 1H), 11,71 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,44 (шс, 1H), 7,04 (т, 2H), 6,92 (д, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,30 (т, 1H), 4,76 (шс, 2H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,16 (с, 3H).

6-фтор-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоновая кислота (VIei)



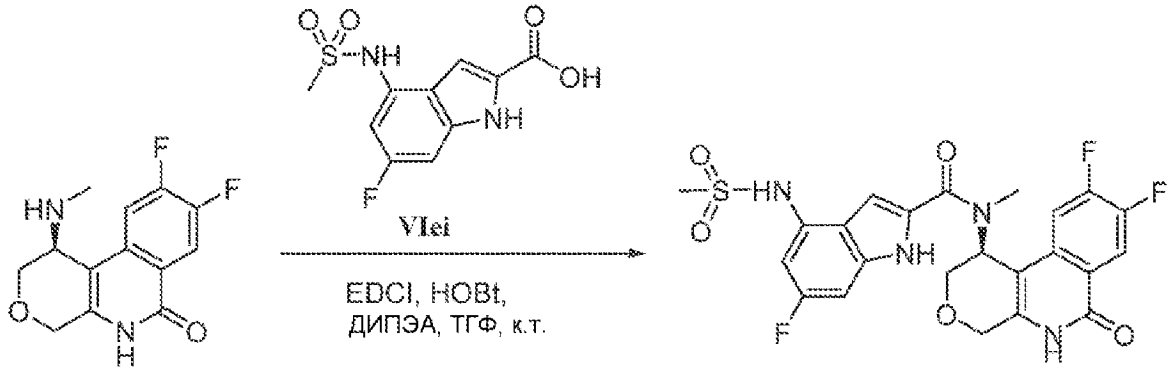
Стадия i. К перемешиваемому раствору 500 мг (1,83 ммоль, 1 экв.) метил 4-бром-6-фтор-1H-индол-2-карбоксилата в 5 мл ДМСО при комнатной температуре в инертной атмосфере, добавляют 52 мг (0,36 ммоль, 0,2 экв.) Cu_2O, 347 мг (5,51 ммоль, 3 экв.) NaN_3, и 105 мг (0,36 ммоль, 0,2 экв.) L-пролина, и смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ и ЖХМС анализу), смесь разбавляют водой (50 мл), фильтруют, и гетерогенную экстрагируют этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный продукт растирают с диэтиловым эфиром (10 мл), фильтруют и сушат в вакууме с получением 200 мг метил 4-амино-6-фтор-1H-индол-2-карбоксилата в виде светло-коричневого твердого вещества, которое переносят на следующую стадию без дальнейшей очистки. ЖХМС m/z найдено 207,12 $[M-H]^-$, ВУ=1,32 мин (Способ E).

Стадия ii. К раствору 400 мг (1,48 ммоль, 1 экв.) 4-амино-6-фтор-1H-индол-2-карбоксилата в 3 мл ДХМ, добавляют 0,13 мл (4,46 ммоль, 3 экв.) мезилхлорида и пиридин (0,17 мл, 1,5 экв.), и реакционную смесь перемешивают при комнатной

температуре в течение 4 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь охлаждают до комнатной температуры и выливаю в ледяную воду (20 мл) затем экстрагируют EtOAC (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с диэтиловым эфиром с получением 320 мг (77% выход) метил 6-фтор-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксилата. ЖХМС m/z найдено 285,17 $[M-H]^-$, ВУ=1,41 мин (Способ E).

Стадия iii. Метил 6-фтор-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксилат, полученный на **стадии ii**, превращают в 6-фтор-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (**VIei**) по методике, аналогичной описанной выше для **VIeh**. ЖХМС m/z найдено 271,23 $[M-H]^-$, ВУ=1,13 мин (Способ E).

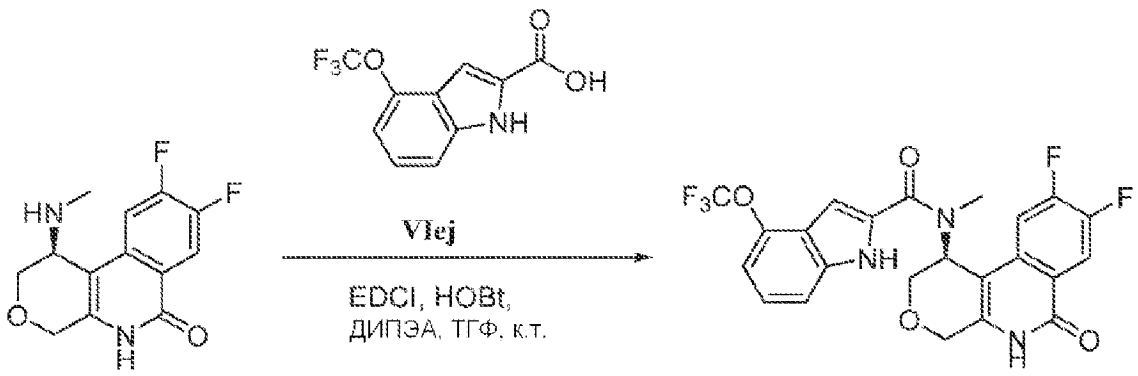
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 362)



Vb 362

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 6-фтор-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIei**). ЖХМС m/z найдено 521,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,54 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (шс, 1H), 11,73 (шс, 1H), 9,98 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,46 (шс, 2H), 6,94-6,87 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,17-4,03 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,05 (с, 3H).

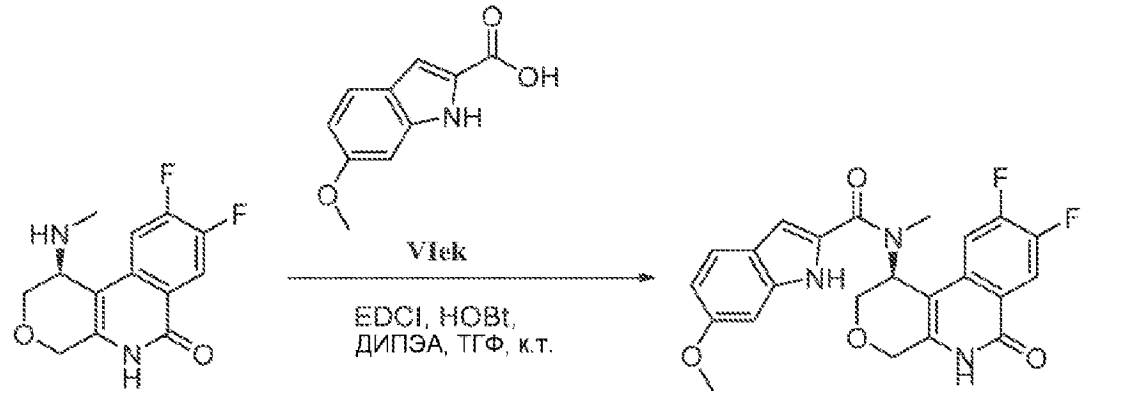
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 363)



Vb **363**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIej**). ЖХМС m/z найдено 494,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,84 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (шс, 1H), 11,72 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,94 (шс, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,16 (с, 3H).

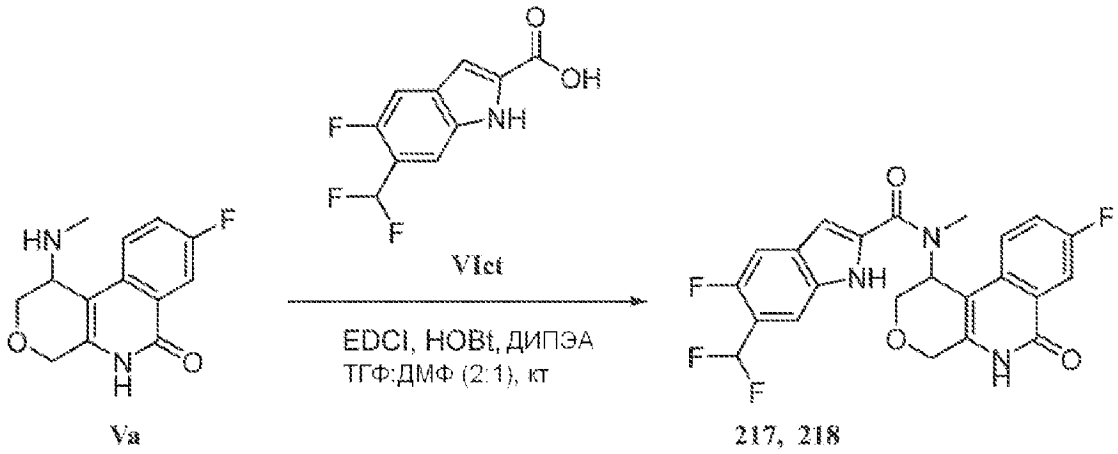
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 364)



Vb **364**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 6-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIek**). ЖХМС m/z найдено 440,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,98 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (шс, 1H), 11,53 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,48 (д, 2H), 6,91 (д, 2H), 6,70 (дд, 1H), 5,76 (шс, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,14 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,16 (с, 3H).

6-(Дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 217 и 218)

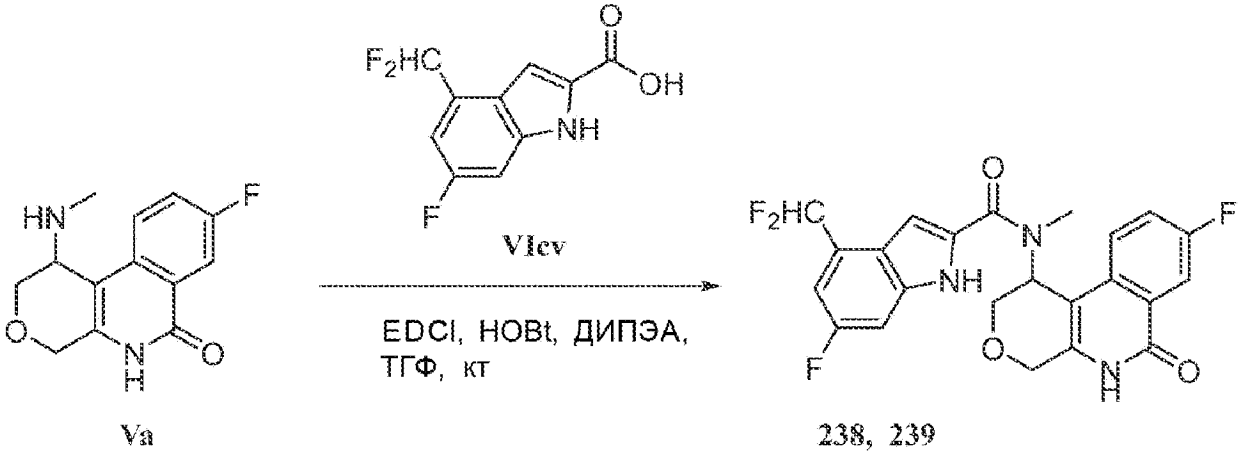


Рацемический 6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 6-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIct**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза MeOH: CO_2-25:75. Колонка: Chiralcel-IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 217): ЖХМС: m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$, ВУ=5,20 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 11,7 (с, 1H), 7,9-7,8 (м, 1H), 7,79-7,64 (д, 2H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,2 (с, 1H), 6,9 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 3,12 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,40 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 218): ЖХМС: m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$, ВУ=5,20 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 11,7 (с, 1H), 7,9-7,8 (м, 1H), 7,79-7,64 (д, 2H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,2 (с, 1H), 6,9 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 3,12 (с, 3H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,32 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-(Дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 238 и 239)



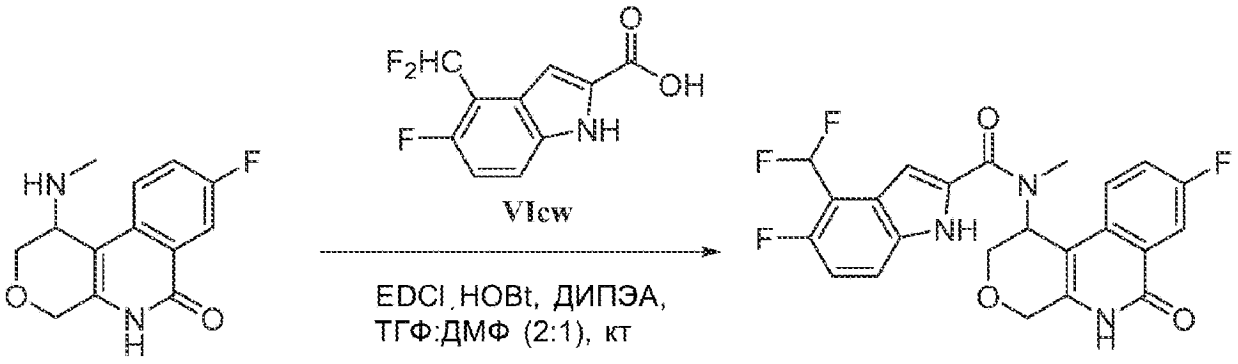
Рацемический 4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-

пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcv**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза MeOH: CO_2-50:50. Колонка: Chiralpak-IA (30×250 мм), 5μ, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 238): ЖХМС: m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,74 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96 (шс, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,44-7,30 (м, 3H), 7,01 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,13 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,30 мин, Колонка: Chiralcel IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 239): ЖХМС: m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,74 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96 (шс, 2H), 7,87 (д, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,44-7,30 (м, 3H), 7,01 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,13 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,35 мин, Колонка: Chiralcel IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-(Дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 255 и 256)



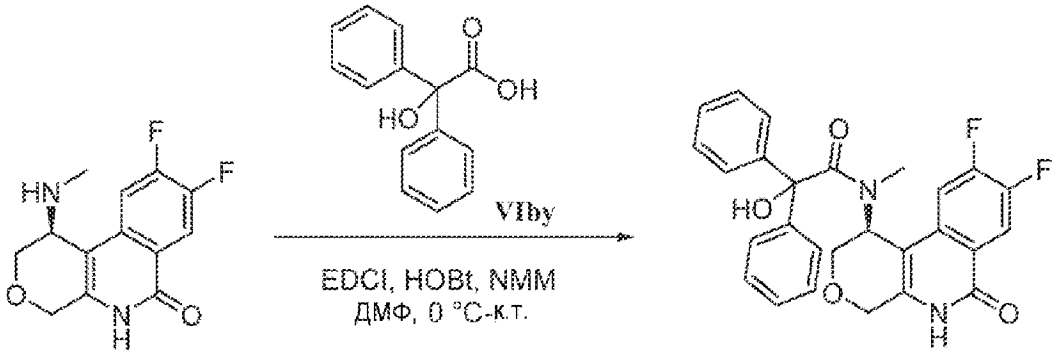
Va 255, 256

Рацемический 4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcw**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза MeOH: CO_2-50:50. Колонка: Chiralpak-IA (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 255): ЖХМС: m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,57 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (шс, 1H), 11,70 (шс, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,66-7,37 (м, 4H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,12 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,19 мин, Колонка: Chiralcel IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Метанол:АЦН(1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 256): ЖХМС: m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,57 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (шс, 1H), 11,70 (шс, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,66-7,37 (м, 4H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,12 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,23 мин, Колонка: Chiralcel IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Метанол:АЦН(1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

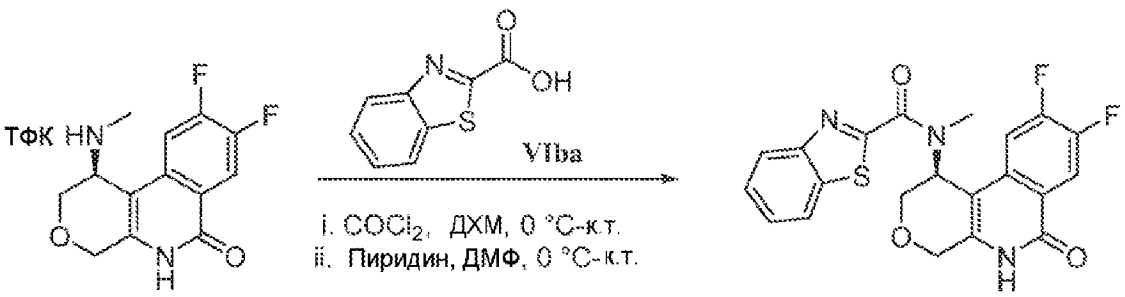
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид (Соединение 229)



Vb 229

Перемешиваемую смесь энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**, 40 мг, 0,15 ммоль), 2-гидрокси-2,2-дифенилуксусной кислоты (**VIby**, 34 мг, 0,15 ммоль), гидрохлорида 3-(этилиминометилеneамино)-N, N-диметил-пропан-1-амина (EDCI, 32 мг, 0,17 ммоль), и 1-гидроксибензотриазола (HOBt, 23 мг, 0,17 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) обрабатывают при 0°C 4-метилморфолином (33 мкл, 2 экв.), и затем реакцию продолжают в течение 4 ч, позволяя ей нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяют между этилацетатом и водой и органический экстракт сушат (сульфат натрия), фильтруют, и летучие вещества выпаривают. Продукт выделяют препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Gilson, C18 колонка, вода/ацетонитрил 0-75%, с 0,05% об./об. FA в качестве модификатора), затем лиофилизируют с получением (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамида. ЖХМС m/z найдено 477,3 $[M+H]^+$; ВУ=5,54 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,63 (с, 1H), 8,07 (дд, 1H), 7,48-7,17 (м, 10H), 6,94 (с, 1H), 5,58-5,52 (м, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,37 (д, 1H), 4,09 (д, 1H), 3,92 (дд, 1H), 2,59 (с, 3H).

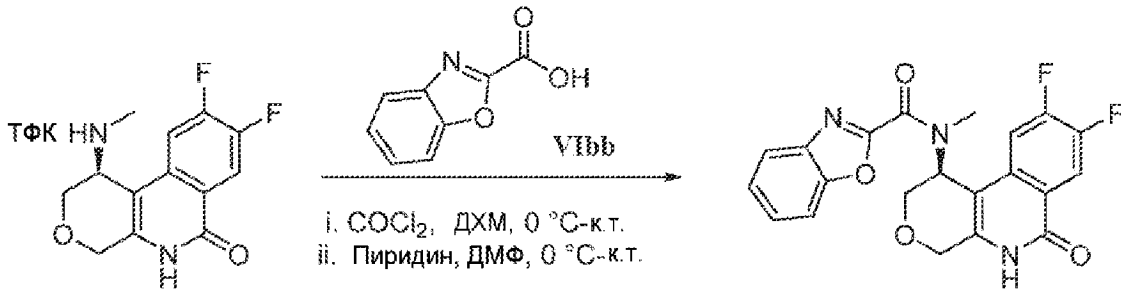
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид (Соединение 123)



Vb 123

К перемешиваемому раствору бензо[d]тиазол-2-карбоновой кислоты (**VIba**) (50 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ДМФ (кат.) затем по каплям добавляют оксалилхлорид (105 мг, 0,84 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМФ (2 мл), охлаждают до 0°C, и добавляют пиридин (110 мг, 1,35 ммоль), затем энантиомерно чистый (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (**Vb**, ТФК соль, 74 мг, 0,279 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь reохлаждают до 0°C и добавляют воду (5 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией, сушат в вакууме и затем очищают колоночной флэш-хроматографией с использованием 2% MeOH-ДХМ в качестве элюента с получением (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамида (23 мг, 19%). ЖХМС m/z найдено 428,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,69 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,75 (с, 1H), 8,28-8,22 (м, 1H), 8,16-8,11 (м, 2H), 7,63-7,33 (м, 3H), 6,39-5,69 (м, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,329 (с, 2H), 2,9 (с, 1H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид (Соединение 124)

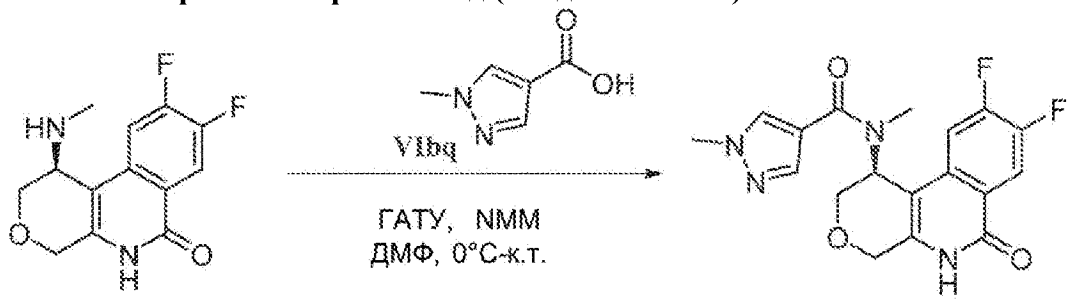


Vb 124

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и бензо[d]оксазол-2-карбоновой кислоты (**VIbb**). ЖХМС m/z найдено 412,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,24 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,75 (с, 1H), 8,168-8,10 (м, 1H), 7,94-7,88 (м, 2H), 7,69-7,33 (м, 3H),

5,87-5,69 (м, 1H), 4,65-4,60 (м, 1H), 4,52-4,44 (м, 1H), 4,36-4,22 (м, 1H), 4,07-4,04 (м, 1H), 3,16 (с, 2H), 2,88 (с, 1H).

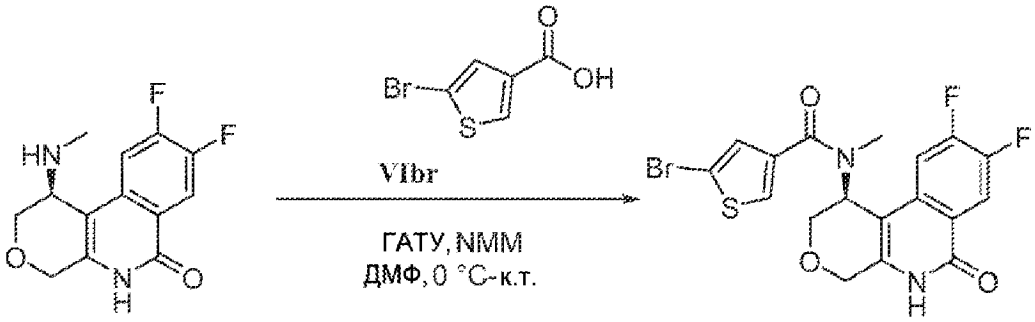
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (Соединение 188)



Vb 188

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (**VIbq**). ЖХМС m/z найдено 375,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,38 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,43 (дд, H), 4,05 (д, 1H), 3,97 (дд, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,97 (с, 3H).

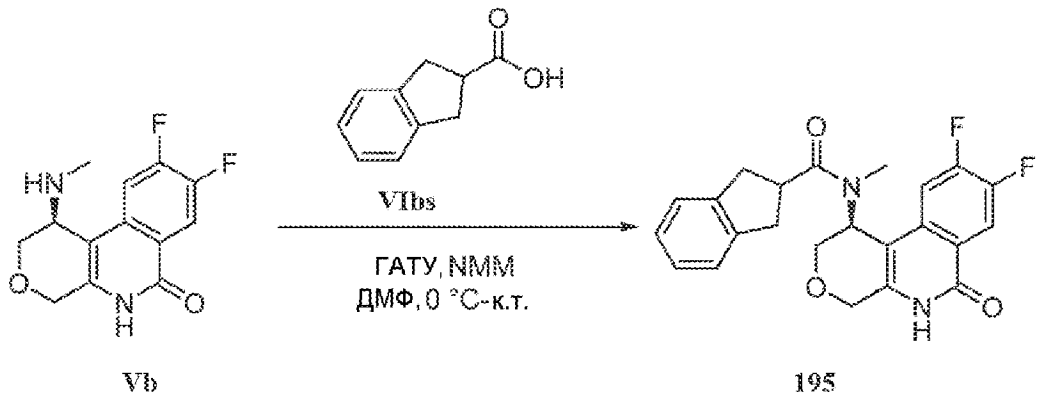
(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид (Соединение 194)



Vb 194

Энантиомерно чистый (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-бромтиофен-3-карбоновой кислоты (**VIbr**). ЖХМС m/z найдено 455,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,20 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,50-7,25 (м, 2H), 5,59 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,06-3,93 (м, 1H), 2,82 (с, 3H).

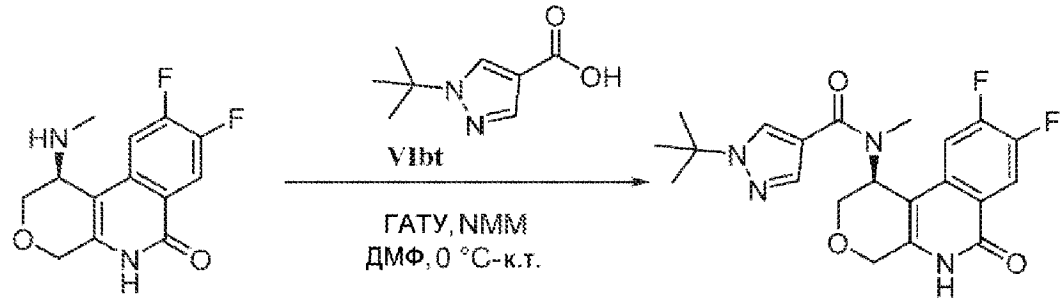
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид (Соединение 195)



Vb 195

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (**VIbs**). ЖХМС m/z найдено 411,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,42 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,32-6,99 (м, 5H), 5,72-5,46 (м, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,92 (дд, 1H), 3,76-3,59 (м, 1H), 3,26 (дд, 1H), 3,14 (дд, 2H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,90 (с, 3H).

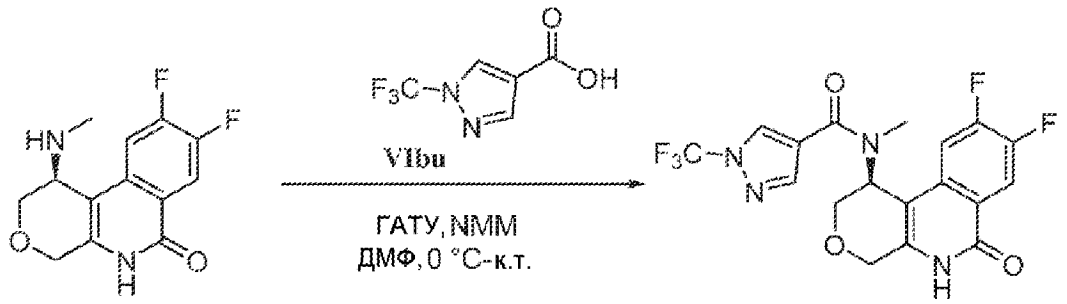
(S)-1-(*трет*-Бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (Соединение 196)



Vb 196

Энантиомерно чистый (S)-1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (**VIbt**). ЖХМС m/z найдено 417,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,52 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,09 (т, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,96 (д, 1H), 2,99 (с, 3H), 1,51 (с, 9H).

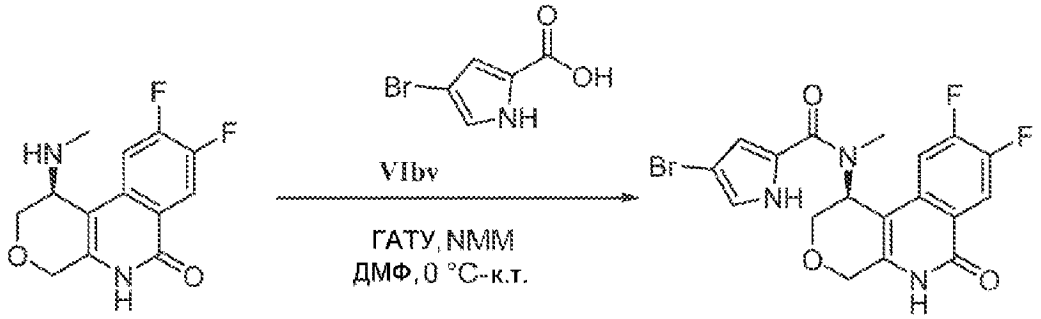
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (Соединение 197)



Vb 197

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (**VIbu**). ЖХМС m/z найдено 429,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,63 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,35 (дд, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,12 (д, 1H), 3,98 (дд, 1H), 2,97 (с, 3H).

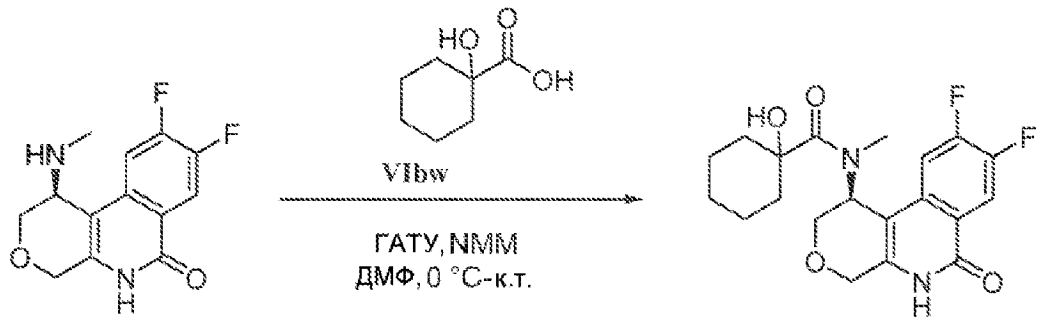
(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид (Соединение 198)



Vb 198

Энантиомерно чистый (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-бром-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (**VIbv**). ЖХМС m/z найдено 440,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,04 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H), 11,72 (с, 1H), 8,16-8,06 (м, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,45 (дд, Гц, 1H), 4,08 (д, 1H), 3,99 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H).

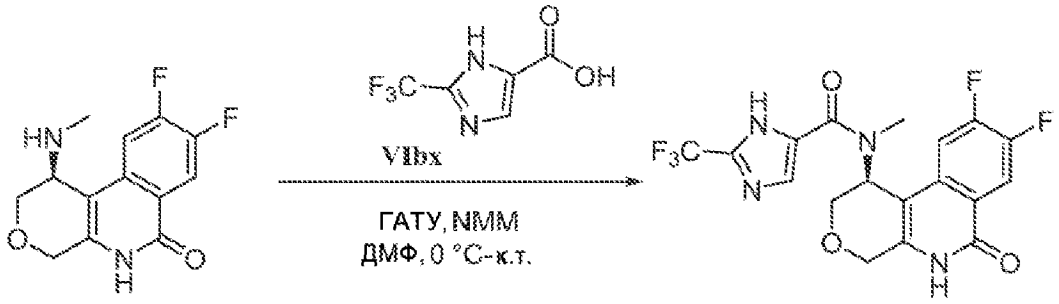
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид (Соединение 211)



Vb 211

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 1-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты (**VIbw**). ЖХМС m/z найдено 393,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,03 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (с, 1H), 8,08 (ддд, 1H), 7,16 (дд, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,53 (д, 1H), 4,39 (д, 1H), 3,99-3,86 (м, 2H), 3,08-3,02 (м, 3H), 1,83 (д, 1H), 1,78-1,34 (м, 8H), 1,22 (д, 1H).

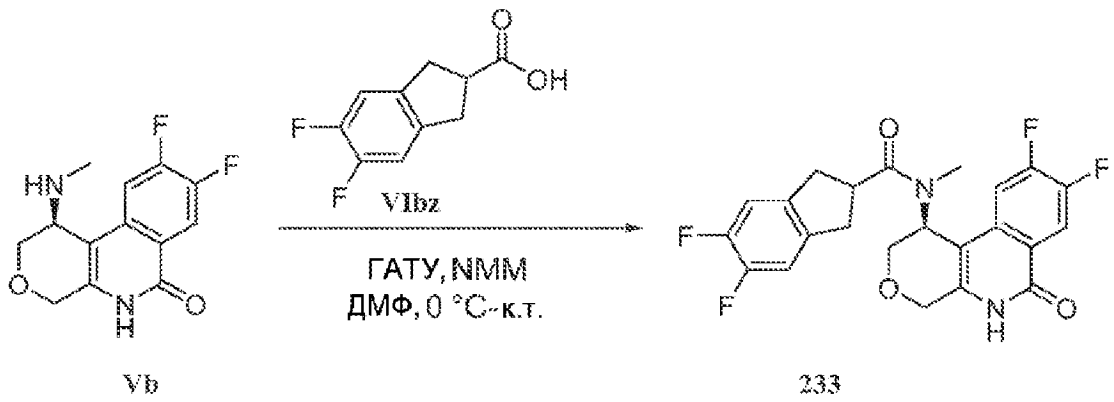
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид (Соединение 225)



Vb 225

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (**VIbx**). ЖХМС m/z найдено 429,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,60 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (д, 1H), 8,14-8,04 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,66 (м, 1H)*, 7,34 (дд, 1H), 6,54 (с, 1H)*, 6,01 (с, 1H), 5,67 (т, 1H), 4,58 (дд, 1H), 4,43 (дд, 1H), 4,09 (д, 1H), 3,98 (ддд, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,73 (с, 3H)*. ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает незначительный ротамер или таутомер.

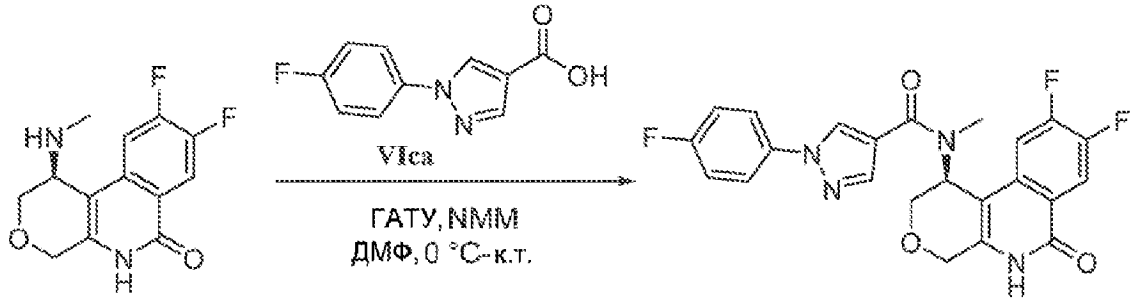
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид (Соединение 233)



Vb 233

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (**VIbz**). ЖХМС m/z найдено 447,3 $[M+H]^+$; ВУ=5,70 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,25 (ддд, 2H), 7,15 (дд, 1H), 5,60-5,54 (м, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,45-4,36 (м, 1H), 4,00 (д, 1H), 3,92 (дд, 1H), 3,80-3,67 (м, 1H), 3,22 (дд, 1H), 3,12 (дд, 2H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,87 (д, 3H).

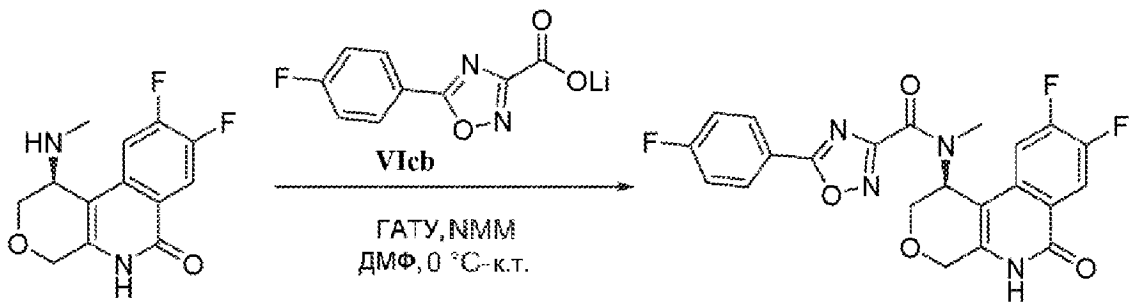
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (Соединение 234)



Vb 234

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (**VIca**). ЖХМС m/z найдено 455,3 $[M+H]^+$; ВУ=5,40 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,15-8,05 (м, 2H), 7,98-7,88 (м, 2H), 7,44-7,30 (м, 3H), 5,68 (т, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,45 (дд, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,99 (дд, 1H), 3,04 (с, 3H).

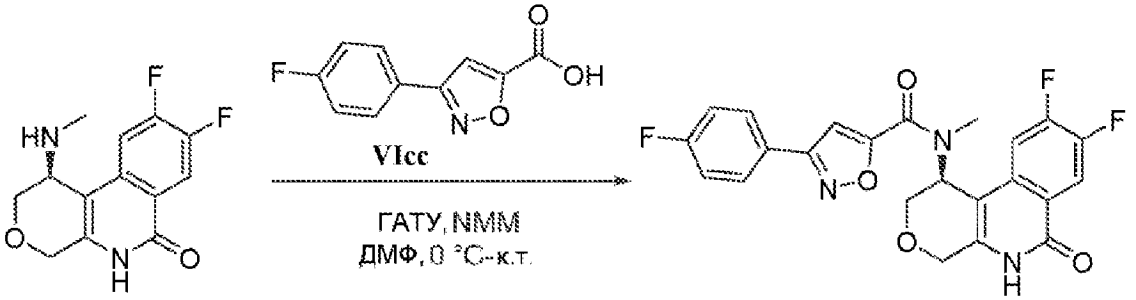
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (Соединение 235)



Vb **235**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и lithium 5-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата (**VIcb**). ЖХМС m/z найдено 457,3 $[M+H]^+$; ВУ=5,70 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,75 (с, 1H), 8,28-8,05 (м, 3H), 7,63 (дд, 1H)*, 7,59-7,43 (м, 2H), 7,31 (дд, 1H), 5,69-5,63 (м, 1H), 4,97 (с, 1H)*, 4,65-4,54 (м, 1H), 4,52-4,38 (м, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H)*, 4,04 (дд, 1H), 3,86 (дд, 1H)*, 2,87 (с, 3H), 2,84 (с, 3H)*. ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает различимые сигналы незначительных атропизомеров.

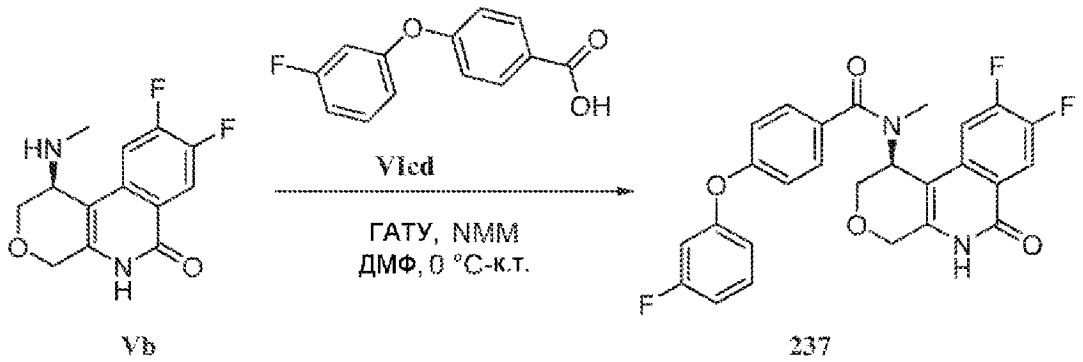
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид (Соединение 236)



Vb **236**

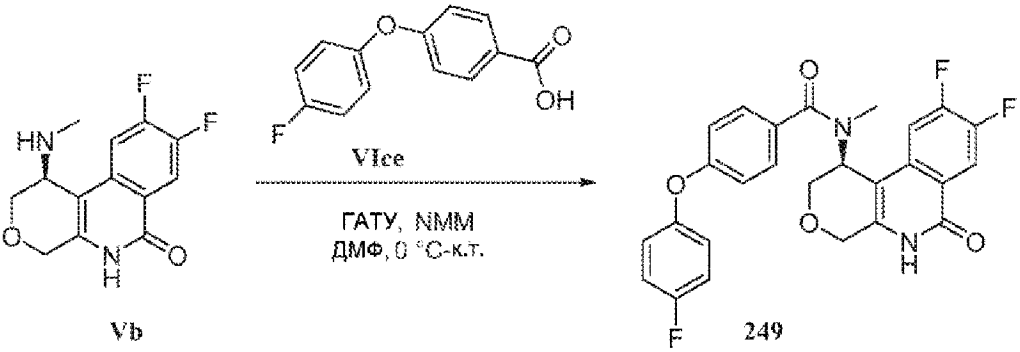
Энантиомерно чистый ((S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-(4-фторфенил)изоксазол-5-карбоновой кислоты (**VIcc**). ЖХМС m/z найдено 456,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,89 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,75 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 8,07-7,94 (м, 2H), 7,67 (д, 1H), 7,44-7,27 (м, 3H), 5,65-5,59 (м, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,01 (дд, 1H), 2,99 (д, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид (Соединение 237)



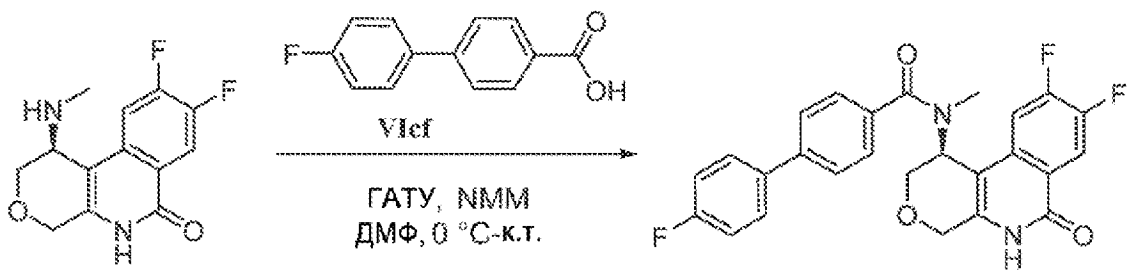
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(3-фторфенокси)бензойной кислоты (**VIcd**). ЖХМС m/z найдено 481,3 $[M+H]^+$; ВУ=6,22 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,43 (tt, 4H), 7,13-7,05 (м, 2H), 7,09-6,91 (м, 2H), 6,88 (дд, 1H), 5,65 (т, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,02 (дд, 1H), 2,73 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид (Соединение 249)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4-(4-фторфенокси)бензойной кислоты (**VIce**). ЖХМС m/z найдено 481,3 $[M+H]^+$; ВУ=6,63 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,50-7,38 (м, 3H), 7,24 (т, 2H), 7,19-7,08 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 2H), 5,64 (т, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,01 (дд, 1H), 2,73 (с, 3H).

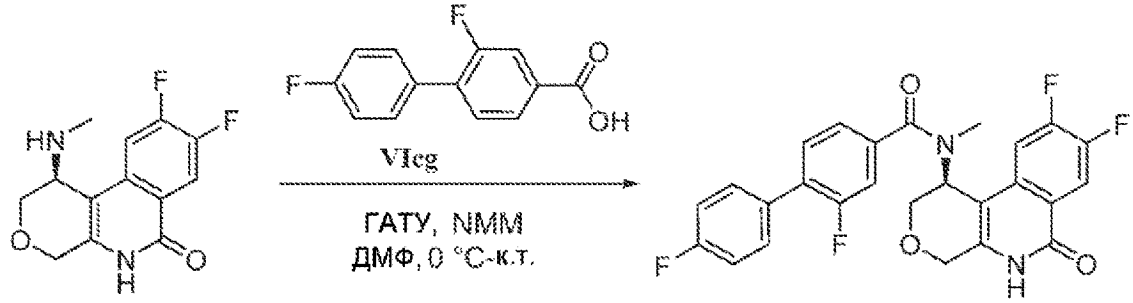
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (Соединение 250)



Vb 250

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (**VIcf**). ЖХМС m/z найдено 465,3 $[M+H]^+$; ВУ=6,62 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,78-7,68 (м, 4H), 7,54-7,43 (м, 3H), 7,35-7,24 (м, 2H), 5,71-5,65 (м, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 2,74 (с, 3H).

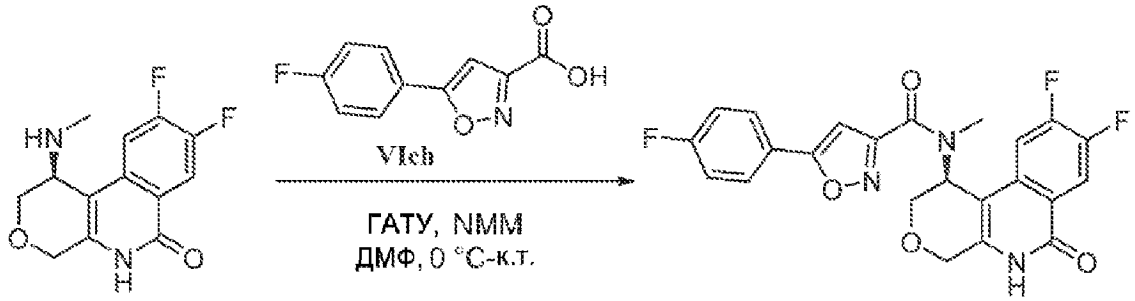
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (Соединение 262)



Vb 262

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (**VIcg**). ЖХМС m/z найдено 483,3 $[M+H]^+$; ВУ=7,45 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,66-7,55 (м, 3H), 7,52-7,37 (м, 2H), 7,37-7,25 (м, 3H), 5,66 (д, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,50-4,41 (м, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,02 (дд, 1H), 2,75 (с, 3H).

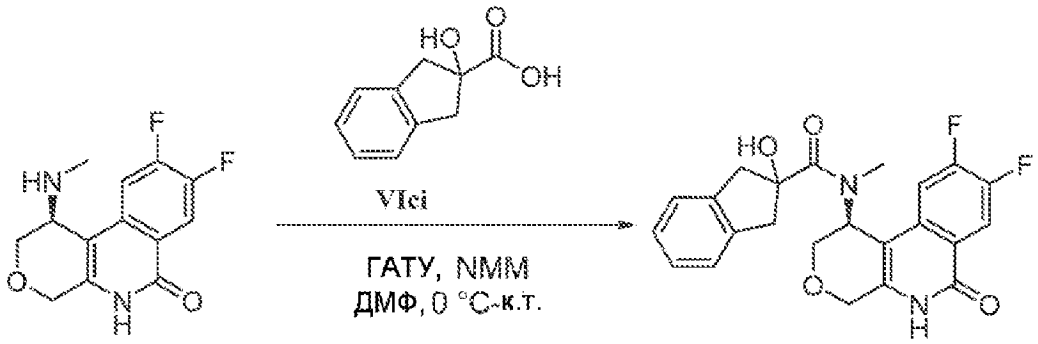
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид (Соединение 263)



Vb 263

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5-(4-фторфенил)изоксазол-3-карбоновой кислоты (**VIch**). ЖХМС m/z найдено 456,3 $[M+H]^+$; ВУ=7,18 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (д, 1H), 8,11 (дт, 1H), 8,07-7,94 (м, 2H), 7,50-7,28 (м, 4H), 5,69-5,63 (м, 1H), 4,65-4,54 (м, 1H), 4,51-4,37 (м, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 2,92 (с, 3H).

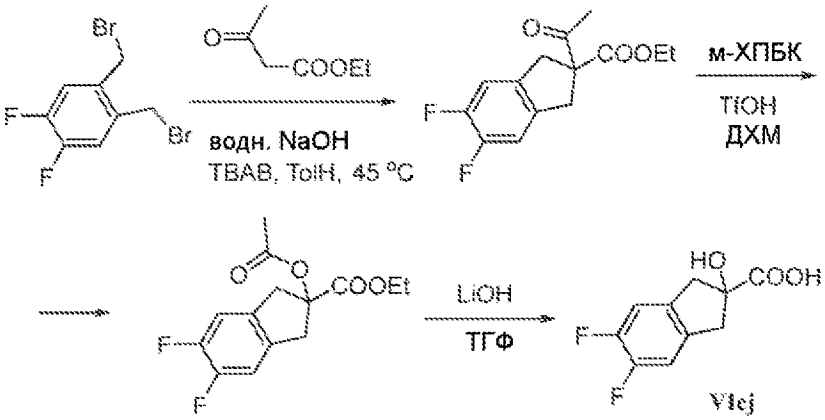
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид (Соединение 275)



Vb 275

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (**VIci**). ЖХМС m/z найдено 427,3 $[M+H]^+$; ВУ=7,21 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,28-7,08 (м, 5H), 5,93 (с, 1H), 5,51 (т, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,92 (дд, 1H), 3,74 (д, 1H), 3,45 (д, 1H), 3,11-3,01 (д, 2H), 3,03 (с, 3H).

5,6-Дифтор-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновая кислота (VIcj)



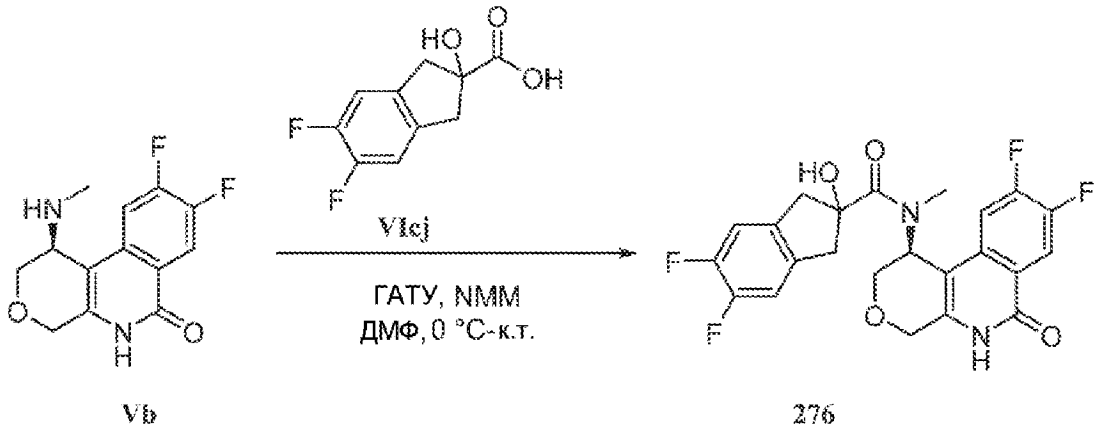
Стадия i. 1,2-Бис(бромметил)-4,5-дифторбензол (1,00 г, 3,33 ммоль) и этил 3-оксобутаноат (0,45 мл, 0,46 г, 3,50 ммоль) в толуоле (65 мл), при 0-20°C обрабатывают порциями гидроксидом натрия 48% в воде (1,90 мл, 19,0 ммоль) и бромидом тетрабутиламмония (54 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию гасят насыщенным хлоридом аммония, слои отделяют, и органический раствор сушат (сульфат натрия), фильтруют, и летучие вещества выпаривают. Продукт очищают флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан 0-75%) с получением этил 2-ацетил-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата (530 мг, 59% выход). ЖХМС m/z найдено 269,25 $[M+H]^+$, ВУ=1,2 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,01-6,92 (м, 2H), 4,22 (квд, 2H), 3,53-3,38 (м, 4H), 2,23 (д, 3H), 1,27 (тд, 3H).

Стадия ii. Этил 2-ацетил-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилат (530 мг, 1,98 ммоль) и трифторметансульфоновую кислоту (87,21 мкл, 148 мг, 0,99 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре обрабатывают порциями 3-метилбензолкарбопероксовой кислотой (~70% в бензойной кислоте, 2 г, 9,88 ммоль). Смесь перемешивают при 45°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 10 мл ДХМ, фильтруют, промывают 30% раствором $NaHSO_3$, затем насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и растворитель выпаривают. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/Гексан) с получением этил 2-ацетокси-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата (150 мг, 27% выход). ЖХМС m/z найдено 285,2 $[M+H]^+$, ВУ=1,27 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,16-6,91 (м, 2H), 4,22 (квд, 2H), 3,64 (дт, 2H), 3,28 (д, 2H), 2,06 (д, 3H), 1,32-1,20 (м, 3H).

Стадия iii. Этил 2-ацетокси-5,6-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилат (150 мг, 0,53 ммоль) в 2 мл ТГФ обрабатывают при комнатной температуре гидроксидом лития (63 мг, 2,64 ммоль) в воде (0,5 мл) в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляют 2N HCl до pH~2,5-3 и экстрагируют этилацетатом, сушат (сульфат магния), фильтруют и растворитель выпаривают. Продукт растирают с минимальным количеством этилацетата и гексана (1:3, *об./об.*), и твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением 5,6-дифтор-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (**VIcj**, 78 мг, 69% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,10 (т, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,50 (дт, 2H), 3,02 (д,

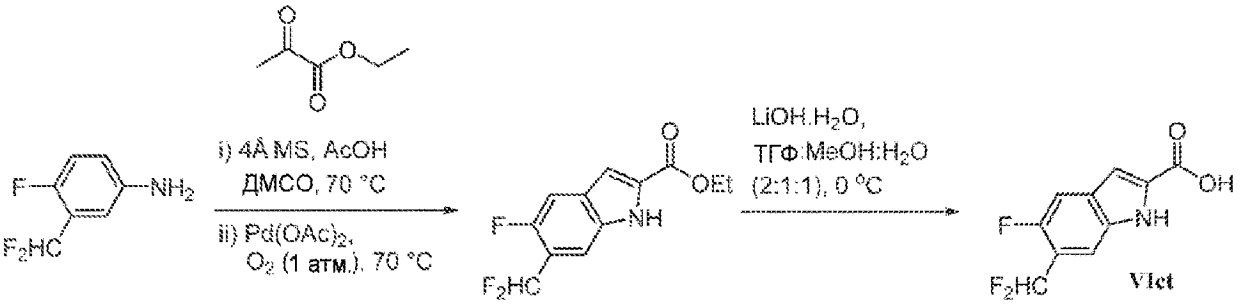
2H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид (Соединение 276)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5,6-дифтор-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновой кислоты (**VIcj**). ЖХМС m/z найдено 463,3 $[M+H]^+$; ВУ=7,33 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,25 (ддд, 2H), 7,12 (дд, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,49 (д, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,46-4,36 (м, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,91 (дд, 1H), 3,71 (д, 1H), 3,41 (д, 1H), 3,07-2,98 (д, 2H), 3,04 (с, 3H).

6-(Дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновая кислота (VIct)

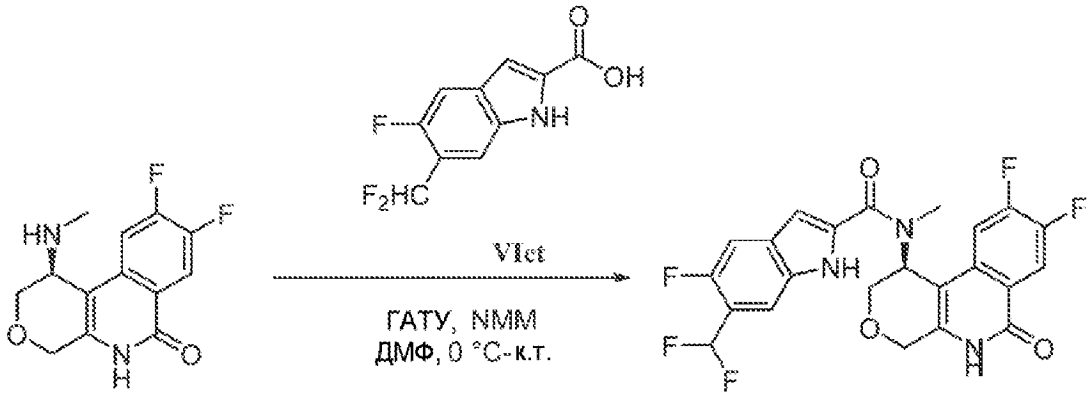


Стадия i. К перемешиваемому раствору 4 г (24,8 ммоль, 1 экв.) 3-(дифторметил)-4-фторанилина в 40 мл ДМСО (10 об.) добавляют 3,74 г (32,3 ммоль, 1,3 экв.) этилпирувата и 1,5 г (24,8 ммоль) AcOH, вместе с 1 г активированных 4Å молекулярных сит. Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Затем 0,55 г (2,48 ммоль, 0,1 экв.) $Pd(OAc)_2$ добавляют при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают при 70°C под баллоном кислорода (1 атм.) в течение 16 ч. После завершения реакции, смесь фильтруют через слой CELITE® и фильтрат разбавляют льдом-водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают льдом-водой, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный продукт очищают колоночной

хроматографией с использованием силикагель (100-200 меш) и 10% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента с получением 2,0 г (7,78 ммоль, 31% выход) этил 6-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата. ЖХМС m/z найдено 256,22 $[M-H]^-$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,31 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,39-7,12 (м, 2H), 4,39-4,34 (м, 2H), 1,26 (т, 3H).

Стадия ii. К перемешиваемому раствору 900 мг (3,5 ммоль, 1 экв.) этил 6-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (полученного на стадии i) в смеси ТГФ:вода:MeOH (2:1:1) (9 мл), добавляют 367 мг (8,75 ммоль, 2,5 экв.) LiOH-H_2O при 0°C и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции, летучие вещества выпаривают из реакционной смеси и остаток подкисляют 10% водн. раствором $KHSO_4$ до pH~2. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме с получением 600 мг (2,62 ммоль, 75% выход) 6-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIct**). ЖХМС: m/z найдено 228,0 $[M-H]^-$, ВУ=2,64 мин, (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,29 (шс, 1H), 12,19 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,39-7,12 (м, 2H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 212)



Vb 212

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 6-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIct**). ЖХМС m/z найдено 477,9 $[M+H]^+$; ВУ=4,41 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,48-7,37 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 5,75 (д, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,53-4,44 (м, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,09-3,97 (м, 1H), 3,16 (с, 3H).

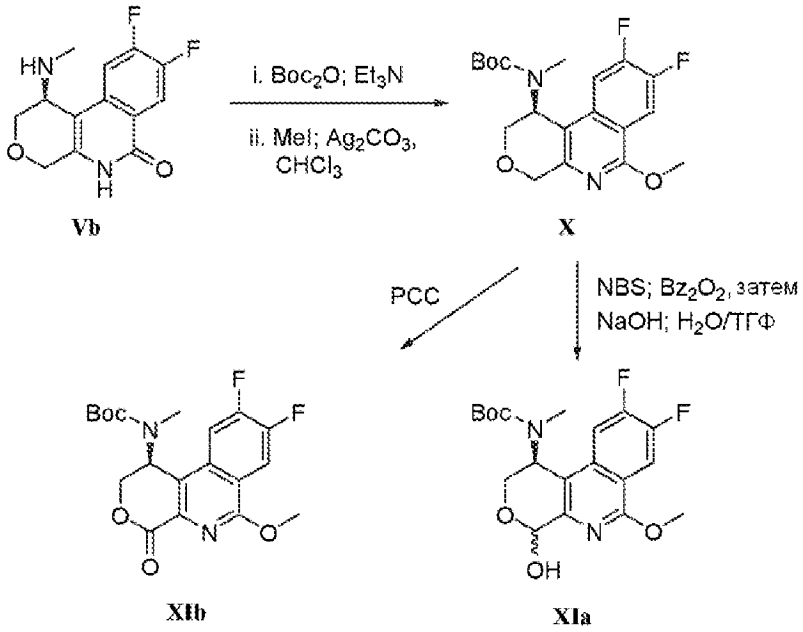
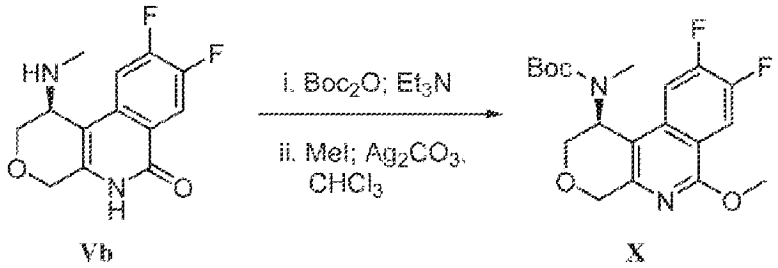


Схема 3.

***трет*-Бутил ((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамат (X)**

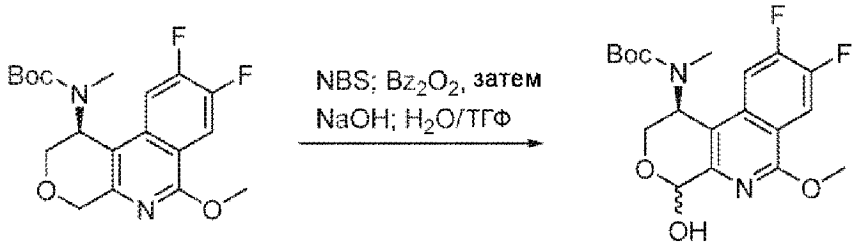


Стадия i. Раствор (S)-8,9-Дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**, 480 мг, 1,8 ммоль) в 5 мл ТГФ обрабатывают триэтиламином (0,4 мл, 2,7 ммоль), затем ди-*трет*-бутилдикарбонатом (433 мг, 2,0 ммоль). После завершения добавления, реакцию перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь разбавляют 30 мл of ДХМ, промывают 0,5 М HCl (20 мл) затем 5% $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл), и насыщенным раствором соли (20 мл), сушат на сульфате магния, фильтруют, концентрируют и продукт очищают флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан 0-10% over 13 мин). ЖХМС m/z найдено 367,3 $[M+H]^+$, ВУ=0,92 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,52 (с, 1H)*, 12,45 (с, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,36 (дд, 1H)*, 5,36-5,30 (м, 1H), 5,07-5,02 (м, 1H)*, 4,78 (д, 1H), 4,58 (дд, 1H), 4,28-4,17 (м, 1H), 3,95 (дт, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,52 (с, 6H). ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает наблюдаемые сигналы, принадлежащие незначительным карбаматным ротамерам.

Стадия ii. *трет*-Бутил N-метил-N-[(1S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-1-ил]карбамат (633 мг, 1,73 ммоль) полученный на **стадии i**, йодметан (1,4 мл, 22,6 ммоль), и карбонат серебра (1,2 г, 4,3 ммоль) перемешивают в хлороформе (40 мл) при 45°C, под азотом, в течение 16 ч. Реакционную

смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют ДХМ, и фильтруют через C.ELITE®. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и продукт очищают флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/Гексан 0-30%). [Только один региоизомер, соответствующий О-метилированию, наблюдается в неочищенной реакционной смеси.] ЖХМС m/z найдено 381,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,19 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (дт, 1Н), 7,56 (ддд, 1Н), 5,53-5,47 (м, 1Н), 5,25 (с, 1Н)*, 4,82 (д, 1Н), 4,66 (д, 1Н), 4,31-4,19 (м, 1Н), 4,08 (с, 3Н), 3,97 (ддд, 1Н), 2,65 (д, 3Н), 1,53 (с, 6Н). ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает наблюдаемые сигналы, принадлежащие незначительному карбаматному ротамеру.

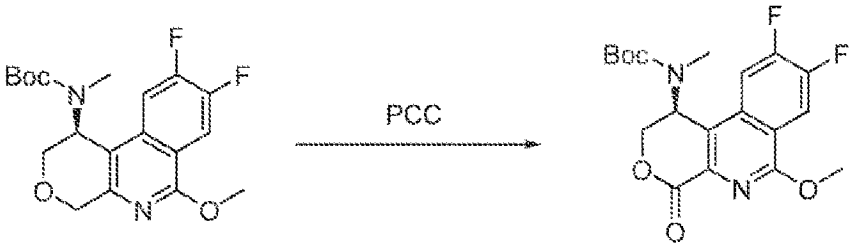
***трет*-Бутил ((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-метокси-1,4-дигидро-2Н-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)(метил)карбамат (XIa)**



X **XIa**

трет-Бутил ((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-метокси-1,4-дигидро-2Н-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)(метил)карбамат (**X**, 100 мг, 0,26 ммоль) в 5 мл четыреххлористого углерода обрабатывают 1-бромпирролидин-2,5-дионом (47 мг, 0,26 ммоль) и бензоилпероксидом (3 мг, 0,01 ммоль) при 80°С в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют, и растворитель выпаривают. Остаток растворяют в ТГФ/воде (1:1 *об./об.*, 12 мл) и обрабатывают 1 мл 1 М раствором NaOH и перемешивают при 75°С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и обрабатывают 2 М HCl, затем насыщенным бикарбонатом натрия до pH ~ 6, и экстрагируют EtOAc. Органические экстракты сушат на сульфате натрия, фильтруют и растворитель выпаривают. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан 0-55%) с получением трет-бутил ((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-метокси-1,4-дигидро-2Н-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)(метил)карбамата (**XIa**), в виде ~7:1 смеси аномеров лактола. ЖХМС m/z найдено 397,3 $[M+H]^+$, ВУ =5,07 мин (основной аномер) (Способ А). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (дт, 1Н), 7,63 (ддд, 1Н), 5,97 (с, 1Н), 5,48 (д, 1Н), 5,21 (д, 1Н)*, 4,61 (тд, 1Н), 4,14 (с, 3Н), 4,11-3,99 (м, 1Н), 3,85 (с, 1Н), 2,58 (с, 3Н), 1,52 (с, 6Н). ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает наблюдаемый сигнал, принадлежащий незначительному карбаматному ротамеру.

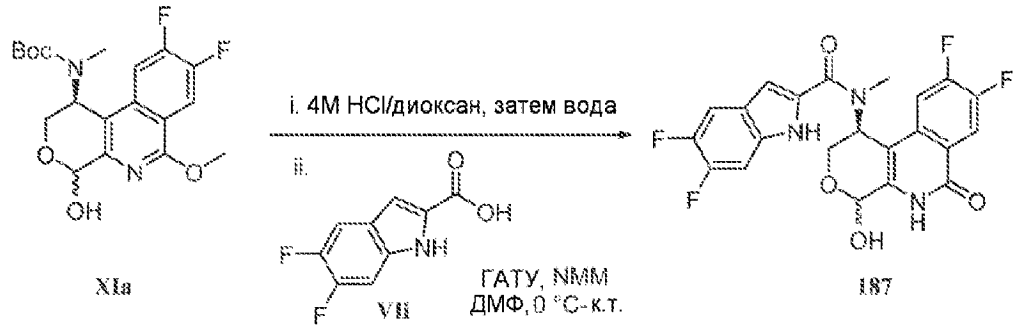
***трет*-Бутил (S)-(8,9-дифтор-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидро-2Н-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)(метил)карбамат (XIb)**



X XIb

трет-Бутил ((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамат (**X**, 200 мг, 0,53 ммоль) в 10 мл ДХМ обрабатывают хлорхроматом пиридиния (453 мг, 2,1 ммоль) и реакцию перемешивают при 55°C в течение 72 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют ДХМ и адсорбируют в силикагель. Растворитель выпаривают и остаток загружают сухим в флэш-колонку и продукт последовательно элюируют (Isco, силикагель, этилацетат/гексан 0-45%, 11 мин) с получением *трет*-бутил (S)-(8,9-дифтор-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамата (**XIb**, Схема 3). ЖХМС m/z найдено 395,2 $[M+H]^+$, ВУ=1,15 мин (Способ B). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (дд, 1H), 7,97 (дд, 1H), 5,98 (д, 1H), 4,82 (дд, 1H), 4,72 (дд, 1H), 4,25 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

N-((1S)-8,9-Дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 187)



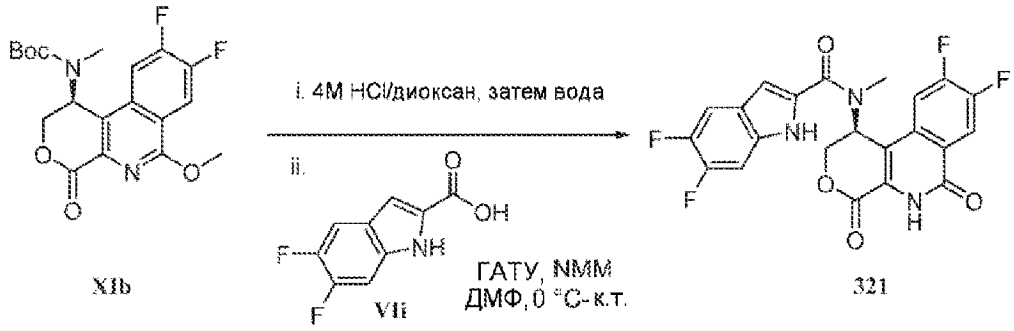
XIa 187

Стадия i. *трет*-Бутил ((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамат (**XIa**, 83 мг, 0,21 ммоль) обрабатывают 4 М гидрохлоридом (3 мл, 12 ммоль) в диоксане в течение 1 ч при комнатной температуре. Воду (1,3 мл, 71 ммоль) добавляют по каплям, и реакцию продолжают в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривают, и остаток подвергают азеотропной перегонке с толуолом, затем сушат в высоком вакууме в течение 1 ч. ЖХМС m/z 283,1 $[M+H]^+$, ВУ=0,45 мин (незначительный аномер: ВУ=0,50 мин) (Способ B). Неочищенный продукт используют непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия ii. N-((1S)-8,9-Дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из неочищенного продукта со **стадии i** и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**), в виде ~7:1 смеси эпимеров в 4 положении. ЖХМС m/z найдено 462,3 $[M+H]^+$, 444,3 $[M-OH]^+$; ВУ=4,53 мин

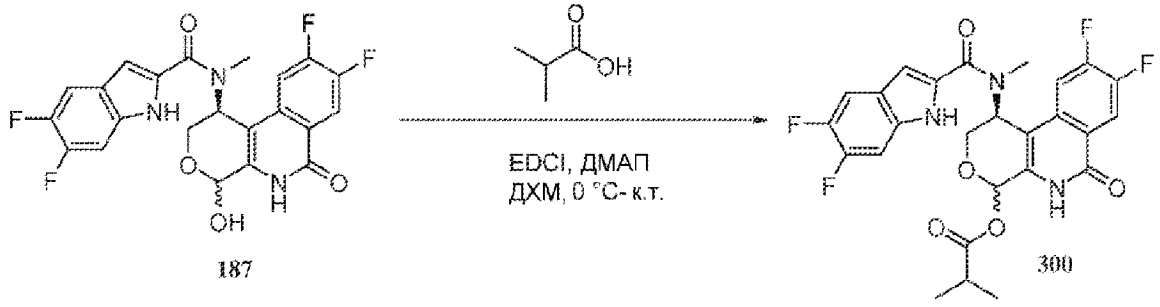
(незначительный); 4,59 мин (основной) (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,90 (с, 1H), 11,84 (с, 1H), 11,60 (с, 1H)*, 8,13 (ддд, 1H), 7,67-7,56 (м, 1H), 7,59-7,45 (м, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 5,80 (м, 1H)*, 5,68 (дд, 2H), 5,57 (д, 1H)*, 4,47 (дд, 1H), 4,11 (д, 1H)*, 3,92 (д, 1H), 3,09 (д, 3H). ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает сигналы приблизительно назначенные незначительному эпимеру лактола в 4 положении.

(S)-N-(8,9-Дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 321)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого *трет*-бутил (S)-(8,9-дифтор-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамата (**XIb**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). ЖХМС m/z найдено 460,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,32 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96 (с, 1H), 11,84 (с, 1H), 8,28-8,19 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,62 (тд, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,00 (дт, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,01 (д, 1H), 4,80 (д, 1H), 3,14-3,08 (м, 3H).

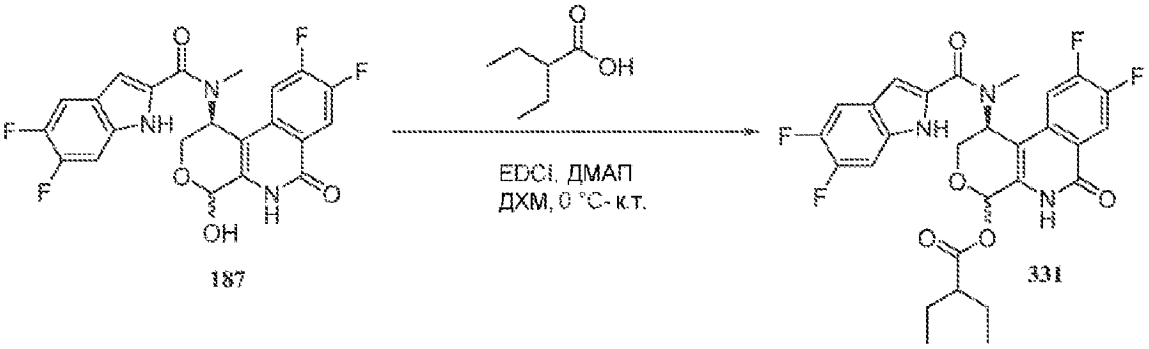
(1S)-1-(5,6-Дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират (Соединение 300)



N-((1S)-8,9-Дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (15 мг, 0,03 ммоль), 2-метилпропановую кислоту (6 мг, 0,07 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (2 мг, 0,02 ммоль) объединяют и перемешивают в ДХМ (0,5 мл) при 0°C. Гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметилпропан-1-амина (19 мг, 0,1 ммоль) добавляют, и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл ДХМ и промывают 5% $NaHCO_3$ (10 мл), затем насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель выпаривают. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, 15-

100% EtOAc/гексан) с получением изобутирата (1S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ила (12,8 мг, 74% выход). ЖХМС m/z найдено 532,1 $[M+H]^+$, 444,3 $[M\text{-}iPrCO_2]^+$, ВУ=8,10 мин (Основной); 8,16 мин (незначительный), Основной/незначительный=7:1 (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,92 (с, 1H), 11,66 (с, 1H)*, 10,00 (д, 1H), 8,23 (дт, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,46 (дд, 1H)*, 7,38 (дд, 1H), 7,34-7,24 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,79 (д, 1H)*, 6,12 (т, 1H)*, 5,99 (д, 1H), 4,53 (дд, 1H), 4,35 (дд, 1H)*, 4,28-4,17 (м, 1H), 3,27 (д, 3H), 2,84-2,74 (г, 1H)*, 2,67 (г, 1H), 1,30-1,25 (м, 6H)*, 1,23 (дд, 6H). ПРИМЕЧАНИЕ: «*» означает наблюдаемые сигналы незначительного изомера, назначенного как незначительный C-4 эпимер.

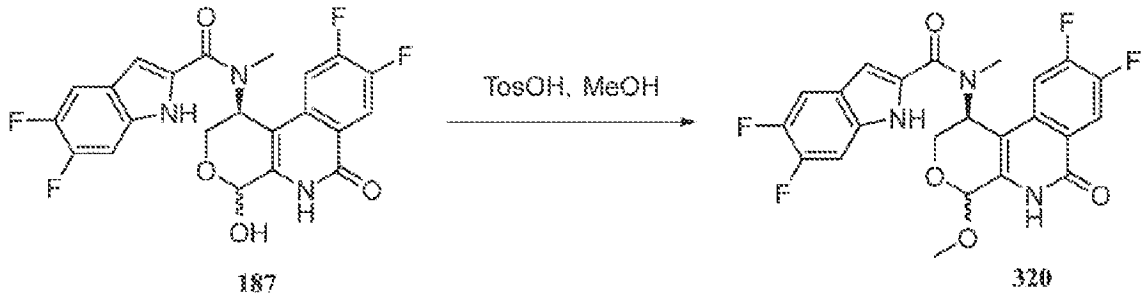
(1S)-1-(5,6-Дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат (Соединение 331)



187 331

2-Этилбутаноат (1S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ила синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида (**187**) и 2-этилбутановой кислоты. ЖХМС m/z найдено 560,2 $[M+H]^+$, 444,1 $[M\text{-}(3\text{-Pent})CO_2]^+$, ВУ=5,66 мин (Основной, >95%) (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,40 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,88-6,82 (м, 1H), 5,98 (д, 1H), 4,55 (дд, 1H), 4,25 (д, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,34 (tt, 1H), 1,80-1,46 (м, 4H), 0,91 (ддд, 6H).

N-((1S)-8,9-Дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 320)

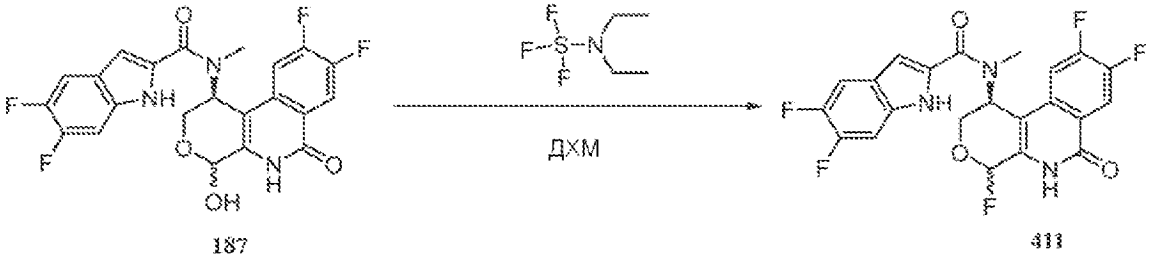


187 320

N-((1S)-8,9-Дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (15 мг, 0,03 ммоль) и 4-

метилбензолсульфоновую кислоту (6 мг, 0,03 ммоль) перемешивают в безводном метаноле (1 мл) в течение 1 недели. Растворитель выпаривают, и остаток загружают непосредственно в колонку флэш-хроматографии. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc/гексан). ЖХМС m/z найдено 476,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,54 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,10 (с, 1H), 9,63 (д, 1H), 8,28-8,14 (м, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,38 (дт, 1H), 7,31-7,20 (м, 1H), 6,86 (д, 1H), 5,89 (д, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,48 (дд, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,27 (с, 3H).

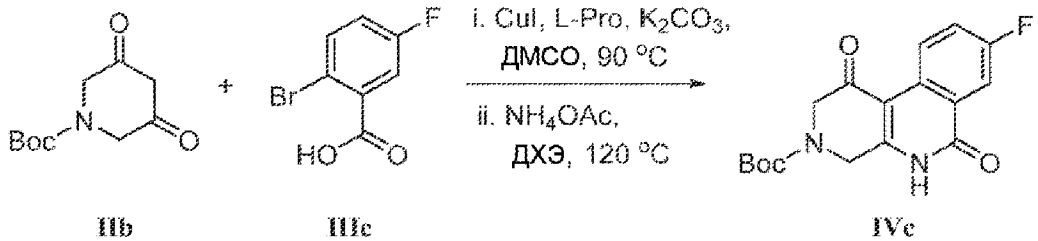
5,6-Дифтор-N-метил-N-((1S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 411)



187 411

Перемешиваемый раствор N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида (24 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при 0°C, обрабатывают N, N-диэтил-1,1,1-трифтор-l4-сульфанамином (DAST, 17 мг, 0,1 ммоль), и затем реакцию нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляют 20 мл ДХМ, промывают 10 мл 5% раствора бикарбоната натрия, и затем 10 мл насыщенного раствора соли. Органический раствор сушат на сульфате магния, фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют флэш-хроматографией (ISCO, силикагель, EtOAc/Гексан 0-75%) с получением 5,6-дифтор-N-метил-N-((1S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамида (8 мг, 33% выход) в виде ~7:1 смеси эпимеров в 4 положении. ЖХМС m/z найдено 464,3 $[M+H]^+$, ВУ (основной)=4,50 мин (Способ А). ^{1}H ЯМР (основной, 400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,51 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,37-8,27 (м, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,30 (дд, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,43-4,27 (м, 1H), 3,26 (с, 3H).

трет-Бутил-8-фтор-1,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат (IVc)



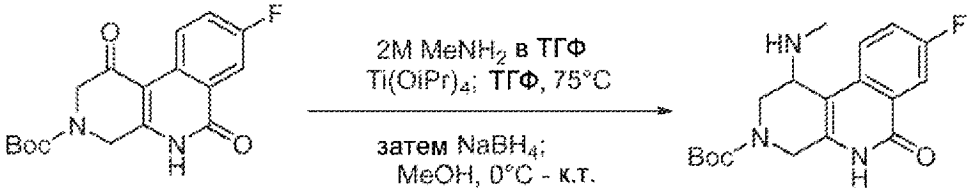
IIb IIIc IVc

Стадия i: Смесь 3,0 г (10,56 ммоль, 1,0 экв.) 4-фтор-2-бромбензойной кислоты (**IIIc**), 2,7 г (12,68, 1,2 экв.) *трет*-бутил 3,5-диоксопиперидин-1-карбоксилата (**IIb**), 5,8 г

(42,2 ммоль, 4,0 экв.) карбоната калия, 0,25 г (2,11 ммоль, 0,2 экв.) L-пролина и 0,2 г (1,05 ммоль, 0,1 экв.) йодида меди(I) в 15 мл сухого ДМСО в атмосфере азота перемешивают в течение 16 ч при 110°C (*Примечание: Реакцию проводят в масштабе 3×3 г параллельно).* При охлаждении до комнатной температуры, три реакционные смеси объединяют и разбавляют холодной водой (100 мл). Смесь затем подкисляют насыщенным раствором лимонной кислоты (100 мл). Полученную суспензию фильтруют, и фильтрат экстрагируют этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным сульфат натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 12,2 г смеси *трет*-бутил 8-фтор-1,6-диоксо-1,2,4,6-тетрагидро-3H-изохромено[3,4-c]пиридин-3-карбоксилата и 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-5-гидрокси-3-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-фторбензойной кислоты, которую берут на следующую стадию без очистки.

Стадия ii: К смеси 6 г полученной выше неочищенной смеси *трет*-бутил 8-фтор-1,6-диоксо-1,2,4,6-тетрагидро-3H-изохромено[3,4-c]пиридин-3-карбоксилата и 2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-гидрокси-3-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-фторбензойной кислоты в 30 мл 1,2-дихлорэтана в герметично закрытой пробирке добавляют 3,4 г (4,54 ммоль, 2,5 экв.) ацетата аммония, и смесь нагревают при 120°C в течение 16 ч. (*Примечание: Реакцию проводят в масштабе 2×6 г параллельно).* При охлаждении до комнатной температуры, две реакционные смеси объединяют, выливают в ледяную воду (200 мл), и экстрагируют этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфат натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с ацетоном (50 мл) с получением 3,8 г (1,14 ммоль, 28% за две стадии) *трет*-бутил 8-фтор-1,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**IVc**) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: m/z найдено 331,47 $[M-H]^-$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,45 (шс, 1H), 9,03-8,97 (м, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,9 (дд, 1H), 4,71 (шс, 2H), 4,18 (шс, 2H), 1,42 (с, 9H).

***трет*-Бутил 8-фтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат (Vc)**

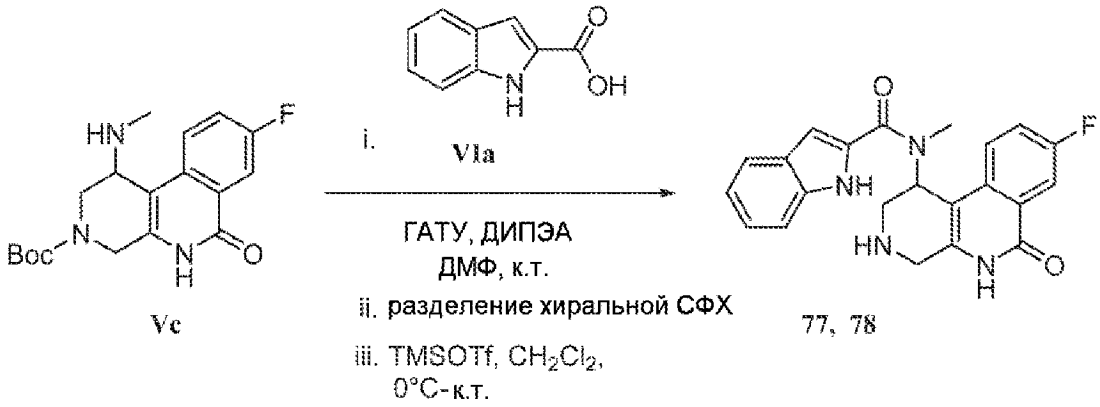


IVc Vc

К перемешиваемому раствору 2,0 г (6,02 ммоль, 1,0 экв.) *трет*-бутил 8-фтор-1,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**IVc**) в 10 мл ТГФ в герметично закрытой пробирке при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют 3,6 мл (7,2 ммоль, 1,2 экв.) 2 М раствора метиламина в ТГФ затем 10 мл (5 об.) изопропоксида титана, и реакционную смесь нагревают при 70°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем охлаждают до 0°C и разбавляют

метанолом (2 мл). К этой смеси при 0°C, порциями добавляют 0,69 мг (18,64 ммоль, 3,0 экв.) $NaBH_4$ и затем реакцию продолжают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем разбавляют насыщенным раствором соли (15 мл) и 10% MeOH в ДХМ (200 мл). Затем перемешивают в течение 30 мин, гетерогенную фильтруют и промывают 10% MeOH в ДХМ (50 мл). Фильтрат сушат над безводным сульфат натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с н-пентаном (50 мл), выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением 1,3 г *трет*-бутил 8-фтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vc**). ЖХМС: m/z найдено 348,32 $[M+H]^+$.

N-(8-Фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 77 и 78)



Стадия i: К перемешиваемому раствору 0,15 г (0,93 ммоль, 1,0 экв.) 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**) в 6 мл ДМФ при комнатной температуре, добавляют 0,45 мл (2,89 ммоль, 3,0 экв.) ДИПЭА, 0,49 г (1,29 ммоль, 1. экв.) ГАТУ и смесь перемешивают в течение 10 мин. К этой смеси добавляют 0,3 г (0,86 ммоль, 1,0 экв.) *трет*-бутил 8-фтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vc**) и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляют холодной водой (20 мл) и перемешивают в течение еще 30 мин. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией и промывают водой (10 мл) с получением 0,3 г (0,61 ммоль, 70%) трет-бутил 8-фтор-1-(N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата. ЖХМС: m/z найдено 489,51 $[M+H]^+$.

Стадия ii: Энантиомеры *трет*-бутил 8-фтор-1-(N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата далее разделяют хиральной препаративной СФХ: способ изократный, подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel OJ (21×250 мм), 5μ, скорость потока: 70 г/мин.

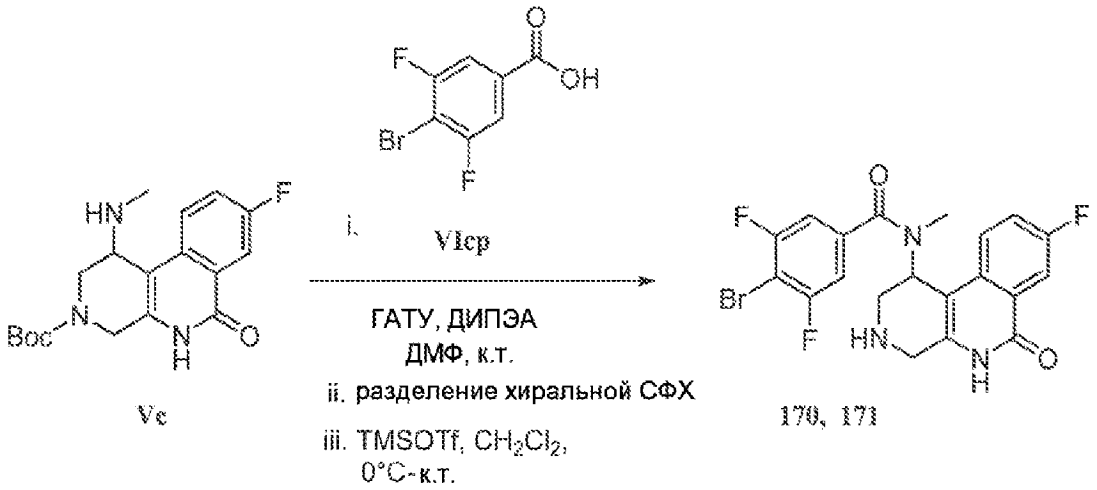
Стадия iii: Каждый отдельный энантиомер *трет*-бутил 8-фтор-1-(N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата, выделенный как описано выше, превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше для соединений **3** и **4** (**Стадия ii**) и очищают

препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой: Колонка/размеры: X-Bridge C18 (19×150 мм) 5 мкм, Подвижная фаза A: 10 мм Бикарбонат аммония в воде; Подвижная фаза B: Ацетонитрил, Градиент, Скорость потока: 15 мл/мин.

Энантиомер I (Соединение 77): ЖХМС: m/z найдено 391,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,31 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 δ 11,80 (с, 2H), 11,55 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,69 (шс, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,67(д, 1H), 3,17 (м, 2H), 3,14 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,04 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,2% 7 M Метанольный аммиак в АЦН:MeOH(1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 78): ЖХМС: m/z найдено 391,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,31 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (с, 2H), 11,55 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,69 (шс, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,17 (м, 2H), 3,14 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=8,05 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,2% 7 M Метанольный аммиак в АЦН:MeOH(1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединения 170 и 171)



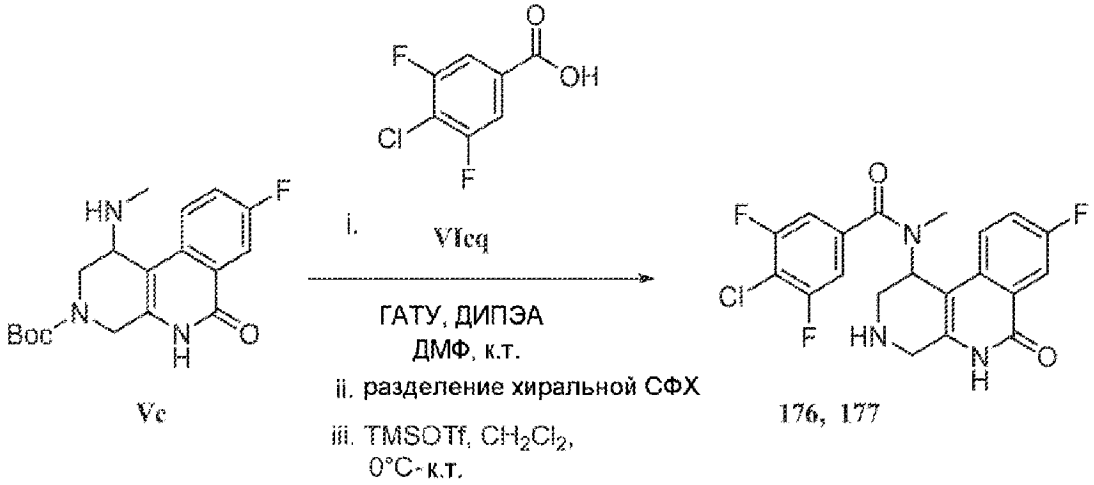
Отдельные энантиомеры 4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **77**, **78**), из рацемического *трет*-бутил 8-фтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vc**) и 4-бром-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcp**).

Энантиомер I (Соединение 170): ЖХМС: m/z найдено 466,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,86 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (с, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,38-7,36 (д, 2H), 5,56 (с, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,32-3,25 (м, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,66 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,75 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 171): ЖХМС: m/z найдено 466,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,86

мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (с, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,38-7,36 (д, 2H), 5,56 (с, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,32-3,25 (м, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,66 (с, 3H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,74 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединения 176 и 177)

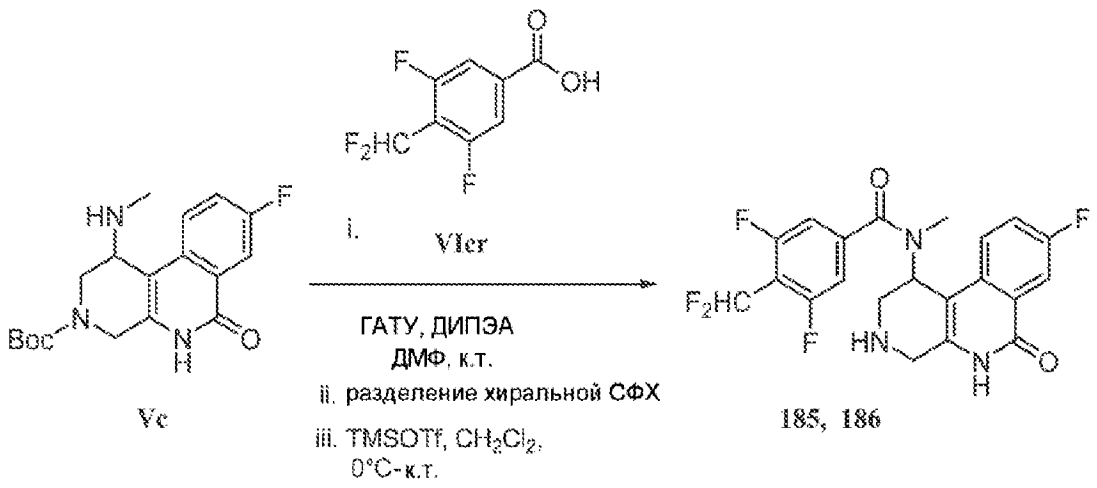


Отдельные энантиомеры 4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **77**, **78**), из рацемического *трет*-бутил 8-фтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vc**) и 4-хлор-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcq**).

Энантиомер I (Соединение 176): ЖХМС: m/z найдено 422,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,67 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (с, 1H), 7,89-7,86 (дд, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,43 (д, 2H), 5,56 (с, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,67 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,11 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 177): ЖХМС: m/z найдено 422,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,67 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (с, 1H), 7,89-7,86 (дд, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,43 (д, 2H), 5,56 (с, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,67 (м, 4H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,84 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-(Дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин -1-ил)-N-метилбензамид (Соединения 185 и 186)

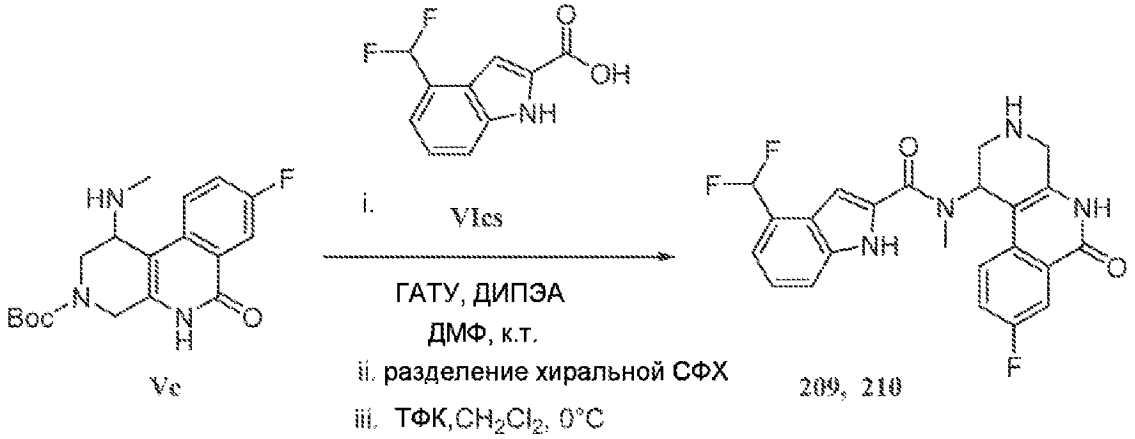


Отдельные энантиомеры 4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин -1-ил)-N-метилбензамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **77**, **78**), из рацемического *трет*-бутил 8-фтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vc**) и 4-(дифторметил)-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcr**).

Энантиомер I (Соединение 185): ЖХМС: m/z найдено 438,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,40 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (с, 1H), 7,89-7,86 (дд, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,59-7,49 (м, 1H), 7,45-7,19 (м, 3H), 5,56 (шс, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,27 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,66 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,03 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 186): ЖХМС: m/z найдено 438,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,40 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (с, 1H), 7,89-7,86 (дд, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,59-7,49 (м, 1H), 7,45-7,19 (м, 3H), 5,56 (шс, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,27 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,66 (с, 3H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,54 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8-Фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 209 и 210)



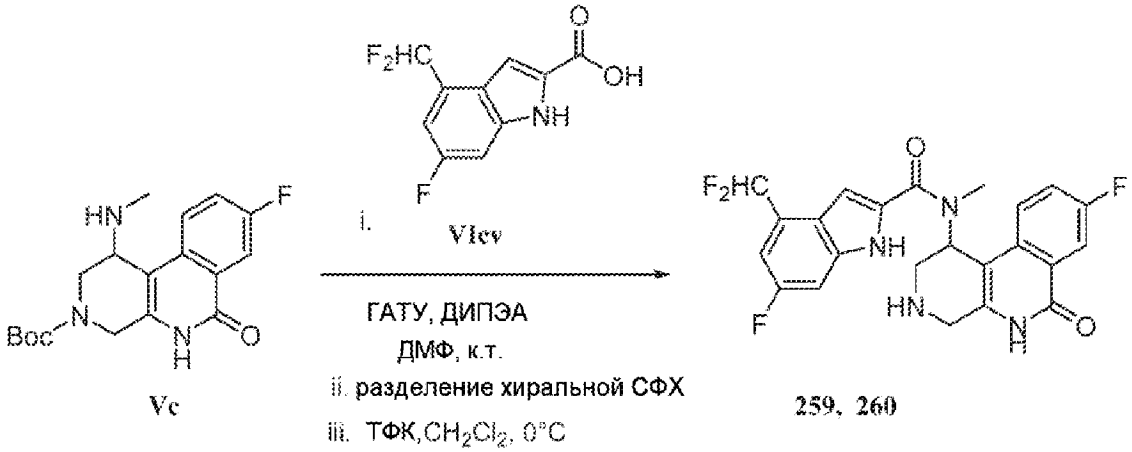
Отдельные энантиомеры N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-

гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **77**, **78**), из рацемического *трет*-бутил 8-фтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vc**) и 4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcs**), за исключением того, что разделенные изомеры промежуточного трет-бутил 1-(4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата обрабатывают ТФК (5,0 экв.) в ДХМ при 0°C, вместо TMSOTf, для конечной стадии снятия защиты.

Энантиомер I (Соединение 209): ЖХМС: m/z найдено 441,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,51 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (шс, 1H), 11,56 (шс, 1H), 7,99-7,88 (д, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,48-7,27 (м, 4H), 6,96 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,69 (д, 1H), 3,32-3,12 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,90 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 210): ЖХМС: m/z найдено 441,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,51 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (шс, 1H), 11,56 (шс, 1H), 7,99-7,88 (д, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,48-7,27 (м, 4H), 6,96 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,69 (д, 1H), 3,32-3,12 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,42 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-(Дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 259 и 260)



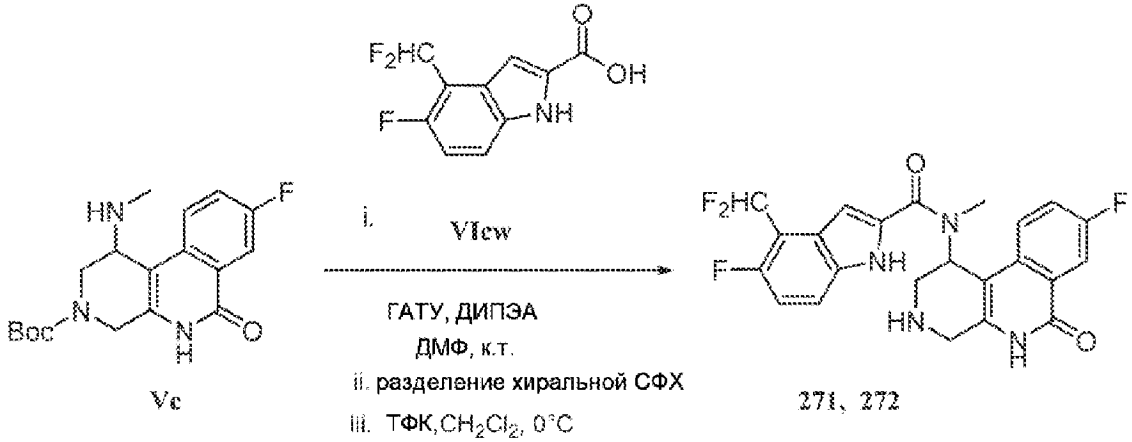
Отдельные энантиомеры 4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **209**, **210**), из рацемического *трет*-бутил 8-фтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vc**) и 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcv**).

Энантиомер I (Соединение 259): ЖХМС: m/z найдено 459,4 $[M+H]^+$, ВУ=6,19 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (шс, 1H), 11,60 (шс, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,62

(т, 1H), 7,46-7,18 (м, 4H), 6,99 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,16-3,13 (м, 4H), 2,91-2,76 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,22 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 260): ЖХМС: m/z найдено 459,4 $[M+H]^+$, ВУ=6,19 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (шс, 1H), 11,60 (шс, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,46-7,18 (м, 4H), 6,99 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,16-3,13 (м, 4H), 2,91-2,76 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,65 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-(Дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 271 и 272)

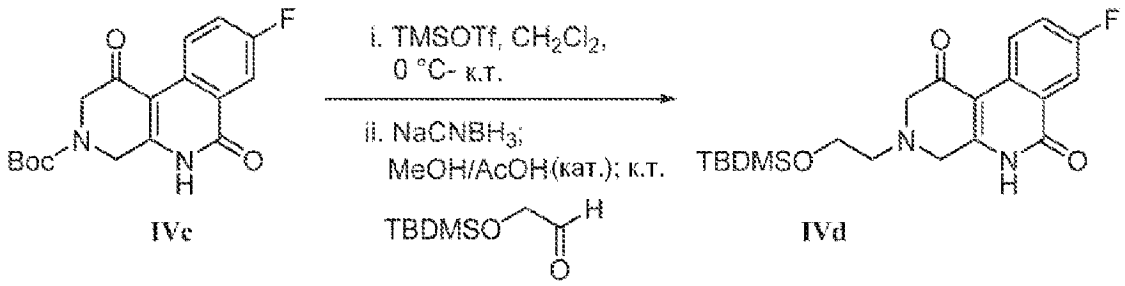


Отдельные энантиомеры 4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **209**, **210**), из рацемического *трет*-бутил 8-фтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vc**) и 4-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcw**).

Энантиомер I (Соединение 271): ЖХМС: m/z найдено 459,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,78 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (шс, 1H), 11,57 (шс, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,65-7,31 (м, 4H), 7,21-7,16 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,82-3,64 (м, 2H), 3,24-2,84 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,86 мин, Колонка: Chiralcel AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 272): ЖХМС: m/z найдено 459,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,78 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (шс, 1H), 11,57 (шс, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,65-7,31 (м, 4H), 7,21-7,16 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,82-3,64 (м, 2H), 3,24-2,84 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,24 мин, Колонка: Chiralcel AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

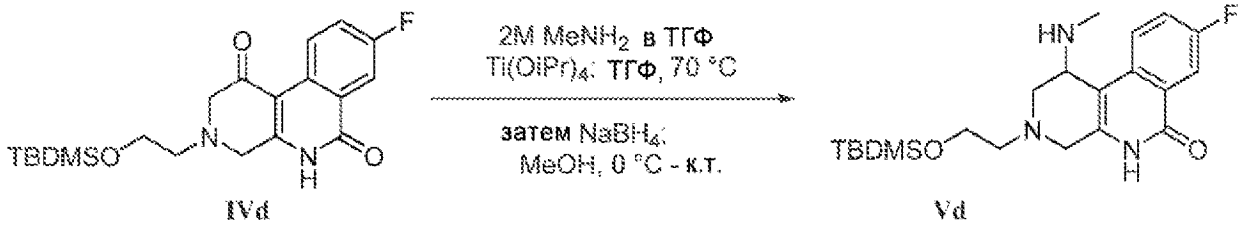
3-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-фтор-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-дион (IVd)



Стадия i: К перемешиваемому раствору 2,0 г (6,024 ммоль, 1,0 экв.) *трет*-бутил 8-фтор-1,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**IVc**) в 20 мл ДХМ при 0°C добавляют 1,6 мл (9,03 ммоль, 1,5 экв.) трифторметансульфоната триметилсилила, и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток растирают с насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением 1,3 г (5,85 ммоль, 93%) of 8-фтор-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6-(2H,5H)-диона в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: m/z найдено 233,36 $[M-H]^-$.

Стадия ii: К перемешиваемому раствору 1,75 г (7,54 ммоль, 1,0 экв.) 8-фтор-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-диона в 17,5 мл метанола, добавляют 1,96 г (11,31, 1,5 экв.) 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида, 0,87 мл уксусной кислоты и 0,95 г (15,08 ммоль, 2,0 экв.) цианоборгидрида натрия, и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрируют, и остаток разбавляют водой (50 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением 1,3 г (3,3 ммоль, 45%) of 3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-фтор-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-диона (**IVd**). ЖХМС: m/z найдено 391,17 $[M+H]^+$.

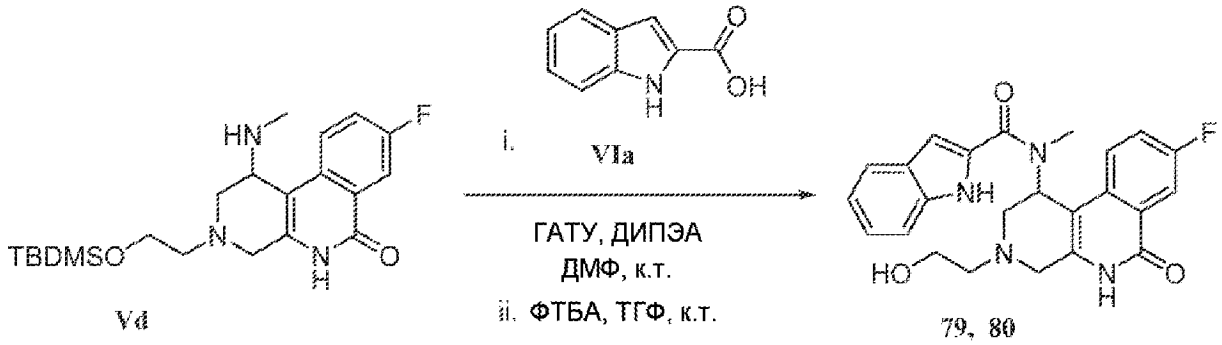
3-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он (Vd)



3-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он получают из метиламина и 3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-фтор-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-диона (**IVd**) по методике, аналогичной той, которая описана выше для **Vc**. ЖХМС: m/z найдено 406,5 $[M-H]^-$.

N-(8-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид

(Соединения 79 и 80)



Стадия i: 1H-Индол-2-карбоновую кислоту (**VIa**) и 3-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он (**Vd**) превращают в N-(8-фтор-3-(2-(гидрокси-т)этил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид по методике, аналогичной той, которая описана выше. ЖХМС: m/z найдено 423,51 $[M+H]^+$.

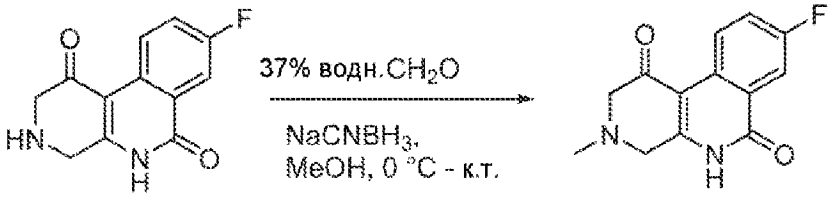
Стадия ii: К перемешиваемому раствору 0,35 г (0,63 ммоль, 1,0 экв.) N-(8-фтор-3-(2-(гидрокси-т)этил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида в 7 мл ТГФ при 0°C, добавляют 0,95 мл (0,95 ммоль, 1,5 экв.) ФТБА, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию затем гасят MeOH (1 мл) и затем органические летучие вещества выпаривают при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия, и концентрируют с получением 0,24 г (0,40 ммоль 85%) N-(8-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида в виде не совсем белого твердого вещества, которое затем очищают ВЭЖХ с обращенной фазой. Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: DCPAK P4VP (21×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 70 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 79): ЖХМС: m/z найдено 435,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,29 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (м, 2H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 2H) 7,21 (т, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,53-3,58 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,02 (д, 2H), 2,83 (м, 1H), 2,67 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,08 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 80): ЖХМС: m/z найдено 435,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,29 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (м, 2H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 2H) 7,21 (т, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,53-3,58 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,02 (д, 2H), 2,83 (м, 1H), 2,67 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,49 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40%

метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

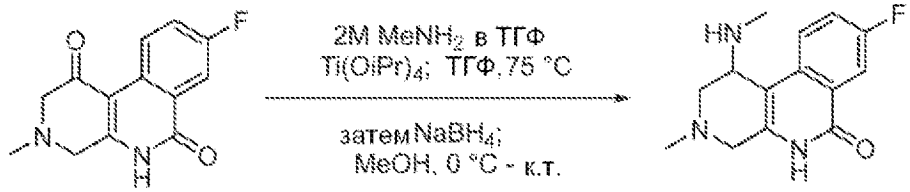
8-Фтор-3-метил-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-дион (IVe)



IVe

К перемешиваемому раствору 1,0 г (4,31 ммоль, 1,0 экв.) 8,9-дифтор-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-диона (полученного как описано выше для **IVd**, **стадия i**) в 10 мл метанола добавляют 5 мл 37% водного раствора формальдегида и 0,54 г (8,62 ммоль, 2,0 экв.) цианоборгидрида натрия, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем разбавляют водой (150 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфат натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенный 0,75 г (3,17 ммоль, 78%) 8-фтор-3-метил-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-диона (**IVe**). ЖХМС: m/z найдено 247,19 $[M+H]^+$.

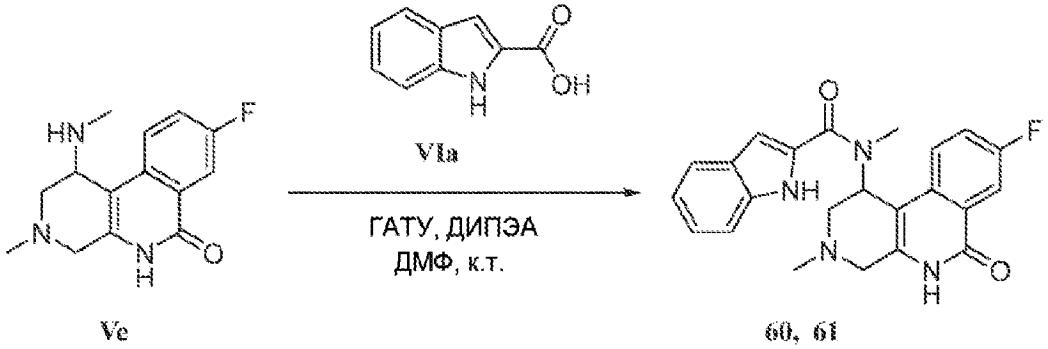
8-Фтор-3-метил-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он (Ve)



IVe Ve

Рацемический 8-фтор-3-метил-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **Vd**, из 8-фтор-3-метил-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-диона (**IVe**) и метиламина. ЖХМС: m/z найдено 262,29 $[M+H]^+$.

N-(8-Фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 60 и 61)



Ve 60, 61

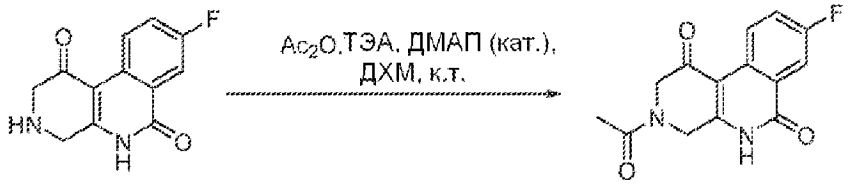
Рацемический N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-

гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-3-метил-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7] нафтиридин-6(2H)-она (**Ve**) и 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 60): ЖХМС: m/z найдено 405,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,99 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (шс, 2H), 7,90-7,87 (м, 1H) 7,63-7,57 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,20 (т, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,14-3,01 (м, 5H), 2,73-2,69 (м, 1H), 2,35 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,59 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% of (0,5% ДЭА в MeOH), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 61): ЖХМС: m/z найдено 405,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,99 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (шс, 2H), 7,90-7,87 (м, 1H) 7,63-7,57 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,20 (т, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,14-3,01 (м, 5H), 2,73-2,69 (м, 1H), 2,35 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,71 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% of (0,5% ДЭА в MeOH), Скорость потока: 3,0 г/мин.

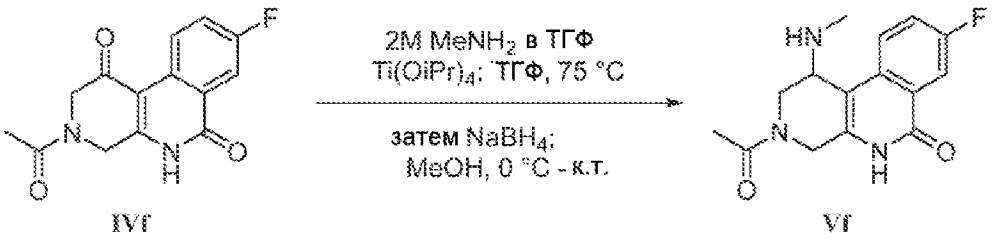
3-Ацетил-8-фтор-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-дион (IVf)



IVf

К перемешиваемому раствору 0,5 г (2,16 ммоль, 3,0 экв.) фтор-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-диона (полученного как описано выше для **IVd**, **стадия i**) в 5 мл дихлорметана, добавляют 0,6 мл (4,31 ммоль, 2,0 экв.) триэтиламина и 0,20 мл (2,16 ммоль, 1,0 экв.) уксусного ангидрида, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют и промывают водой (20 мл) с получением 0,4 г 3-ацетил-8-фтор-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-диона (**IVf**) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z найдено 275,25 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 9,13-9,09 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 4,80-479 (д, 2H), 4,34-4,28 (м, 2H), 2,13-2,10 (м, 3H).

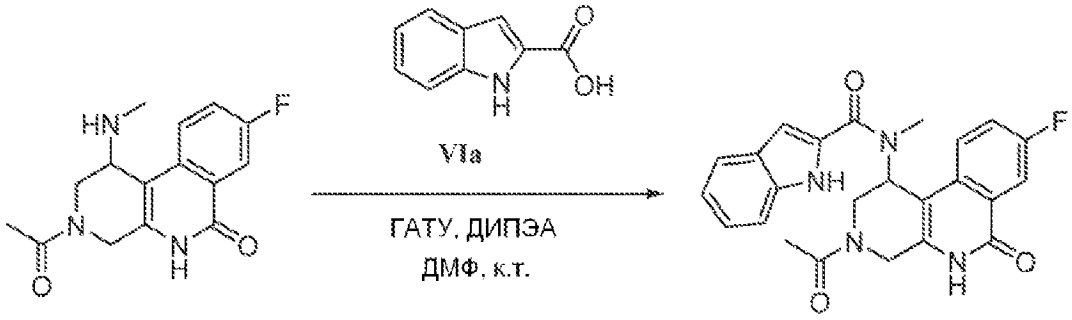
3-Ацетил-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он (Vf)



IVf Vf

Рацемический 3-ацетил-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **Vd**, из 3-ацетил-8-фтор-3,4-дигидробензо[c][1,7]нафтиридин-1,6(2H,5H)-диона (**IVf**) и метиламина. ЖХМС: m/z найдено 288,4 $[M-H]^+$.

N-(3-Ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 68 и 69)



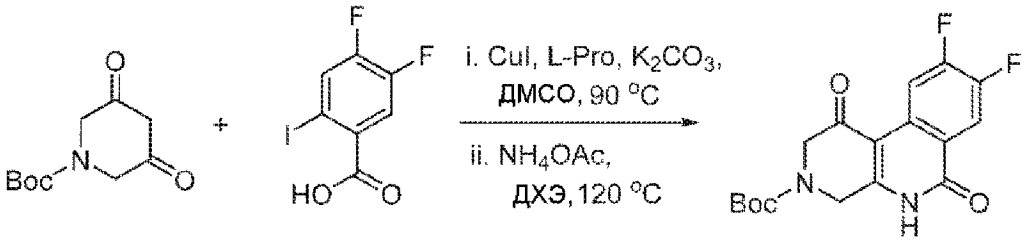
Vf 68, 69

Рацемический N-(3-ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 3-ацетил-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-она (**Vf**) и 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-45:65. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 68): ЖХМС: m/z найдено 433,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,95 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 2H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,46-7,48 (м, 2H), 7,20-7,23 (м, 1H), 7,04-7,06 (м, 1H), 6,86-6,95 (м, 1H), 5,87-5,90 (м, 1H), 5,02-4,18 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 2,08 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,88 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 69): ЖХМС: m/z найдено 433,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,95 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 2H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,46-7,48 (м, 2H), 7,20-7,23 (м, 1H), 7,04-7,06 (м, 1H), 6,86-6,95 (м, 1H), 5,87-5,90 (м, 1H), 5,02-4,18 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 2,08 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=9,81 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

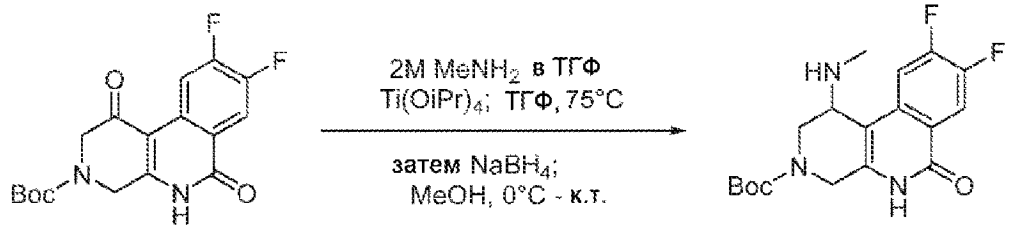
***трет*-Бутил 8,9-дифтор-1,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат (IVg)**



IIb **IIIb** **IVg**

трет-Бутил 8,9-дифтор-1,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **IVc**, из *трет*-бутил 3,5-диоксопиперидин-1-карбоксилата (**IIb**) и 4,5-дифтор-2-йодбензойной кислоты (**IIIb**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,45 (шс, 1H), 9,03-8,97 (м, 1H), 8,12 (дд, 1H), 4,71 (шс, 2H), 4,18 (шс, 2H), 1,42 (с, 9H).

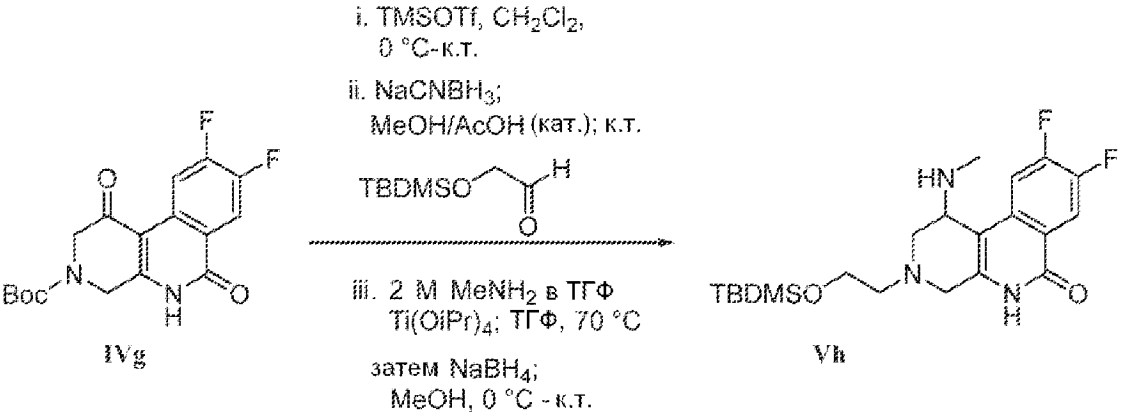
***трет*-Бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат (Vg)**



IVg **Vg**

Рацемический *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **Vc**, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7] нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**IVg**) и метиламина. ЖХМС: m/z найдено 366,3 $[M+H]^+$.

3-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5- тетрагидробензо [c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он (Vh)

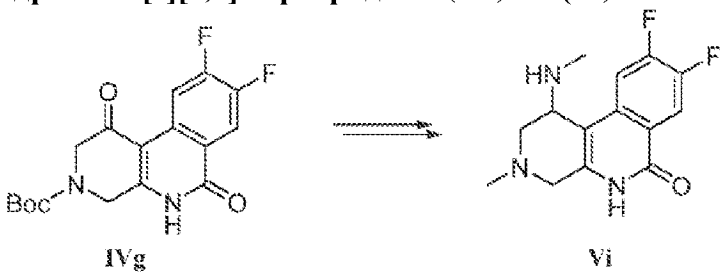


IVg **Vh**

Рацемический 3-(2-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5- тетрагидробензо [c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он получают из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**IVg**), 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида и метиламина по

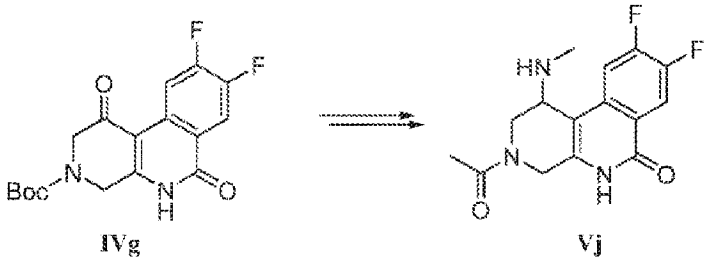
методике, аналогичной той, которая описана выше для **Vd**. ЖХМС: m/z найдено 422,5 $[M-H]^-$.

8,9-Дифтор-3-метил-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он (Vi)



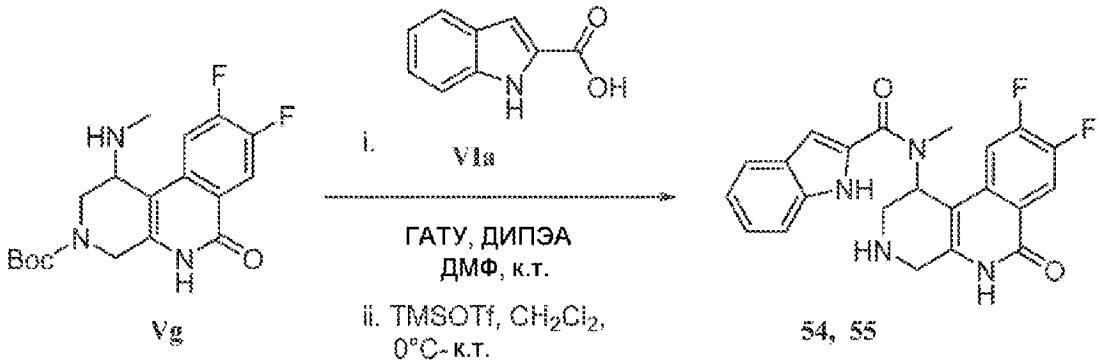
Рацемический 8,9-дифтор-3-метил-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7] нафтиридин-6(2H)-он синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **Ve**, из трет-бутил 8,9-дифтор-1,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**IVg**), формальдегида и метиламина.

3-Ацетил-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-он (Vj)



Рацемический 3-ацетил-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7] нафтиридин-6(2H)-он синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **Vf**, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**IVg**), уксусного ангидрида и метиламина. ЖХМС: m/z найдено 308,29 $[M-H]^+$.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 54 и 55)



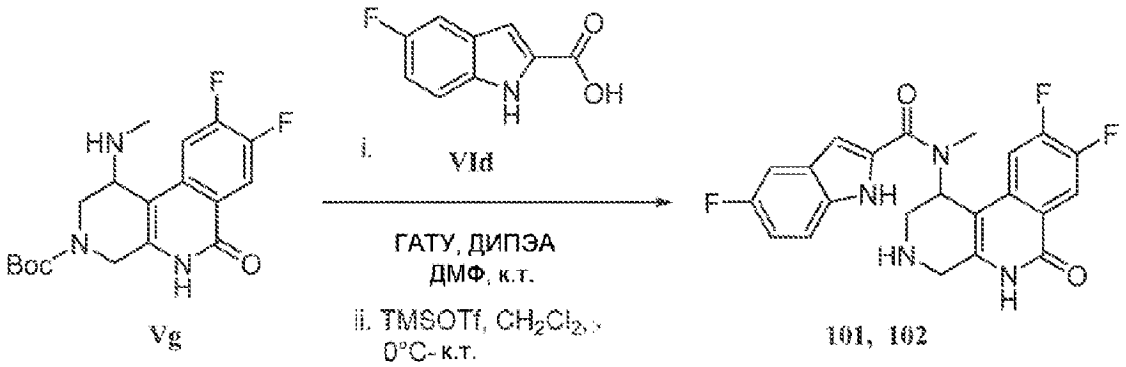
Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-

(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (0,2% 7М Метанольный аммиак в метаноле): CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel-ODH (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 54): ЖХМС: m/z найдено 409,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,17 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 2H), 8,10 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,21 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,96 (шс, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,98 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,57 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 55): ЖХМС: m/z найдено 409,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,17 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6 δ 11,70 (шс, 2H), 8,10 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,21 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,96 (шс, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,98 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,77 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 101 и 102)

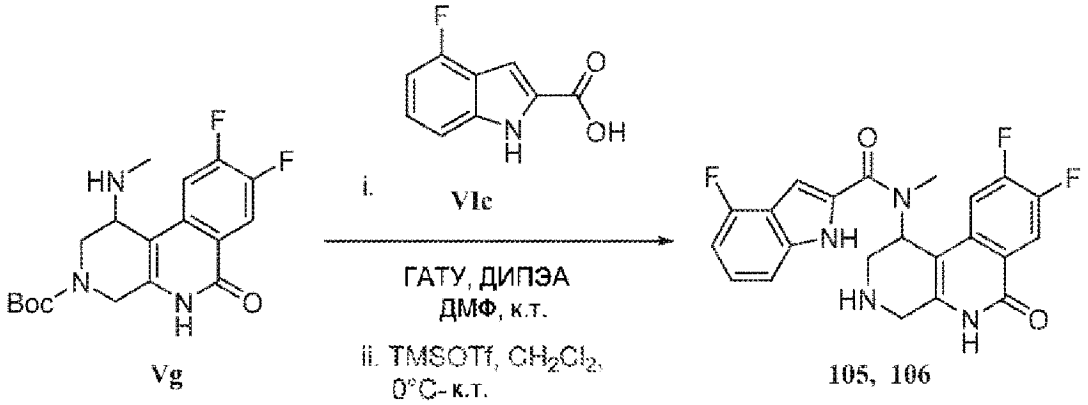


Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VId**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (Метанол:Ацетонитрил (1:1)):CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel-OX-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 101): ЖХМС: m/z найдено 427,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,46 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (шс, 2H), 8,12-8,06 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,36-7,24 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,17-3,27 (м, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,14 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% of (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 102): ЖХМС: m/z найдено 427,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,46 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (шс, 2H), 8,12-8,06 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,36-7,24 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,17-3,27 (м, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,01 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% of (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 105 и 106)

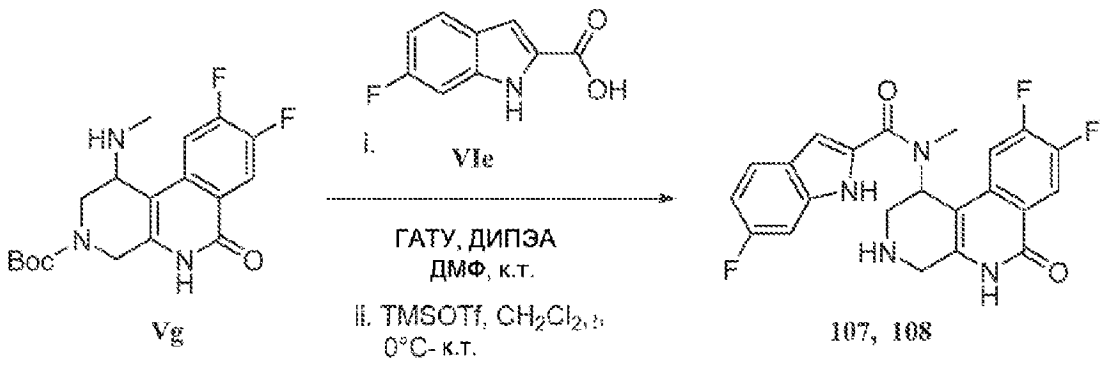


Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического трет-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIc**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)): CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel-OX-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 70 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 105): ЖХМС: m/z найдено 427,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,73 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H); 8,13-8,06 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,21-7,16 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,84-6,80 (м, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,16-2,77 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,26 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 106): ЖХМС: m/z найдено 427,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,73 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H); 8,13-8,06 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,21-7,16 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,84-6,80 (м, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,16-2,77 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,66 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 107 и 108)

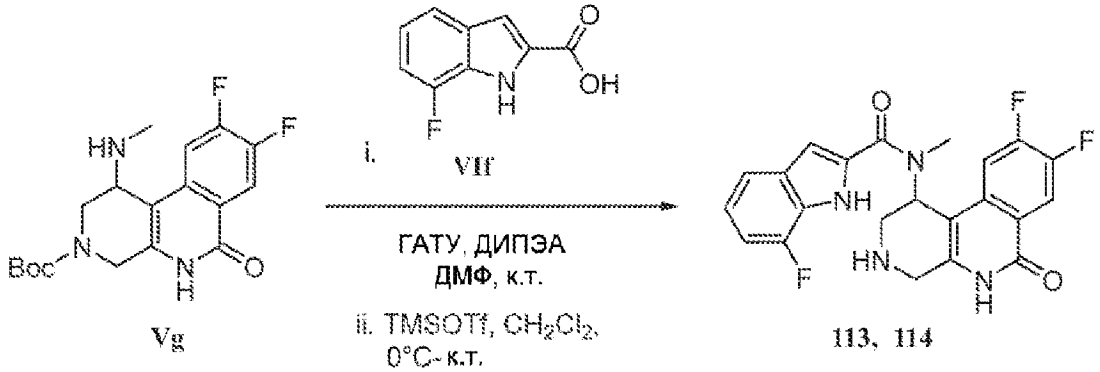


Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического трет-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIe**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)): CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel-OX-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 70 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 107): ЖХМС: m/z найдено 427,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,74 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,8 (шс, 2H), 8,12-8,08 (м, 1H), 7,64-7,61(м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,94-6,90 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,15-2,75 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,72 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 108): ЖХМС: m/z найдено 427,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,74 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,8 (шс, 2H), 8,12-8,08 (м, 1H), 7,64-7,61(м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,94-6,90 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,15-2,75 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,55 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 113 и 114)



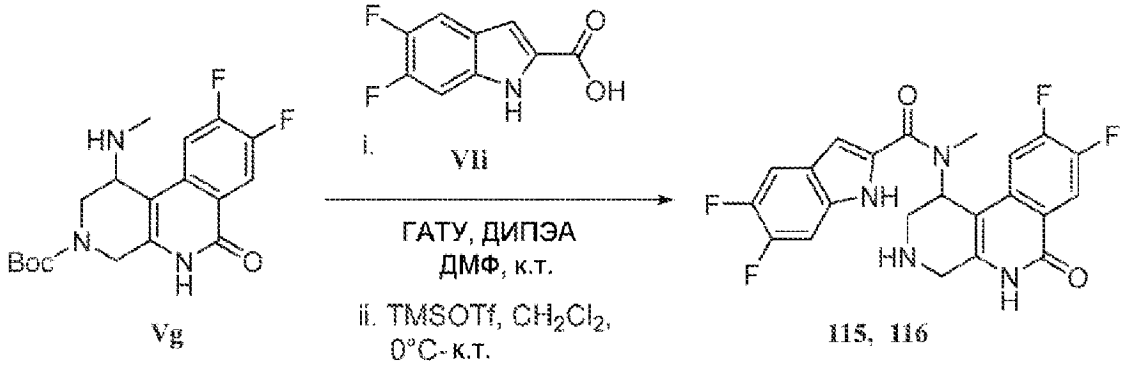
Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид

синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIf**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)): CO_2-30:70. Колонка: Chiralcel-OJ-3 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 113): ЖХМС: m/z найдено 427,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,81 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,1 (шс, 1H), 11,62 (шс, 1H), 8,13-8,09 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,05-7,0 (м, 2H), 6,92 (д, 1H), 5,64 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,31-2,77 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,46 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 114): ЖХМС: m/z найдено 427,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,81 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,1 (шс, 1H), 11,62 (шс, 1H), 8,13-8,09 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,05-7,0 (м, 2H), 6,92 (д, 1H), 5,64 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,31-2,77 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,11 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 115 и 116)



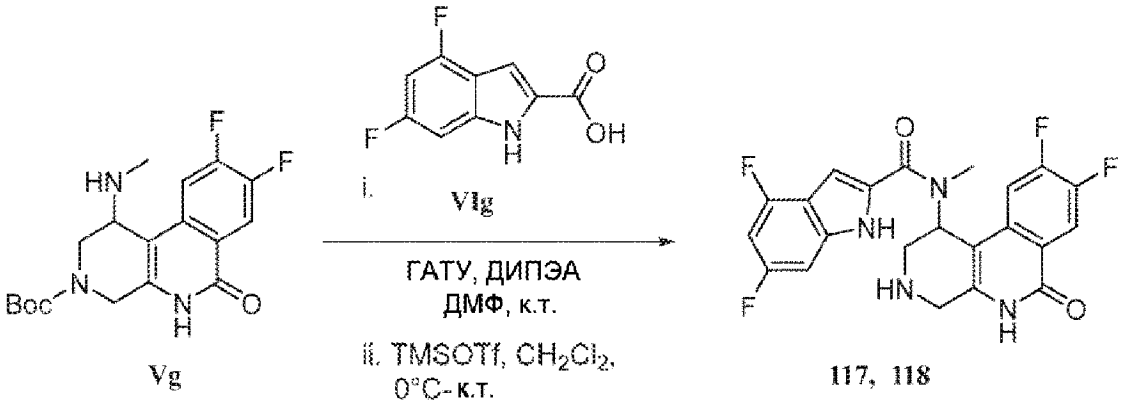
Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического трет-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)): CO_2-40:60. Колонка Chiralcel-OX-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 115): ЖХМС: m/z найдено 445,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,89 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (шс, 2 H), 8,12-8,08 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,16-2,66 (м, 6 H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,21 мин, Колонка: Chiralcel OX-3

(4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 116): ЖХМС: m/z найдено 445,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,89 мин, (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (шс, 2Н), 8,12-8,08 (м, 1Н), 7,63-7,58 (м, 1Н), 7,40-7,35 (м, 1Н), 7,29-7,25 (м, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 5,66 (с, 1Н), 3,82 (д, 1Н), 3,63 (д, 1Н), 3,16-2,66 (м, 6Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,14 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1Н-индол-2-карбоксамид (Соединения 117 и 118)



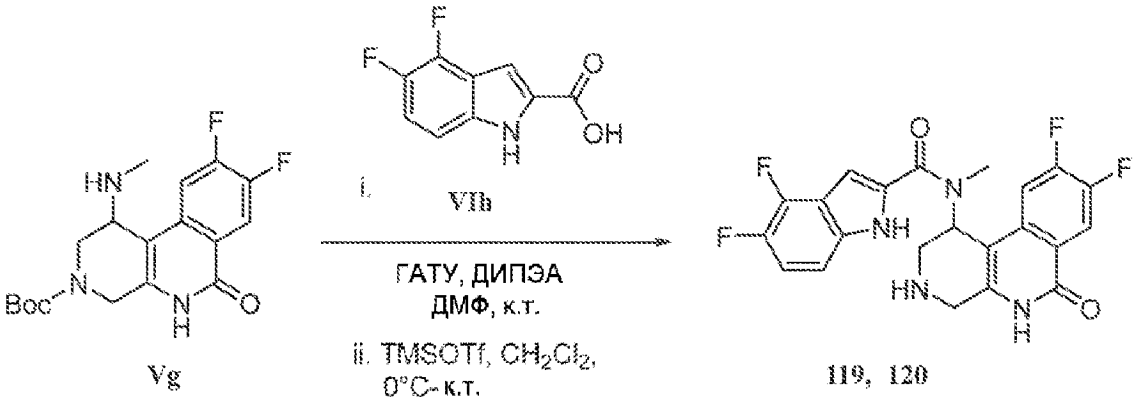
Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1Н-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического трет-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2Н)-карбоксилата (**Vg**) и 4,6-дифтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (**VIg**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)): CO_2-40:60. Колонка Chiralcel-OX-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 70 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 117): ЖХМС: m/z найдено 445,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,93 мин, (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (шс, 2Н); 8,13-8,08 (м, 1Н), 7,29-7,24 (т, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 6,97 (с, 1Н), 6,92-6,87 (м, 1Н), 5,68 (с, 1Н), 3,78 (д, 1Н), 3,63 (д, 1Н), 3,15-2,76 (м, 6Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,92 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 118): ЖХМС: m/z найдено 445,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,93 мин, (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (шс, 2Н); 8,13-8,08 (м, 1Н), 7,29-7,24 (т, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 6,97 (с, 1Н), 6,92-6,87 (м, 1Н), 5,68 (с, 1Н), 3,78 (д, 1Н), 3,63 (д, 1Н), 3,15-2,76 (м, 6Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,74 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-

дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 119 и 120)

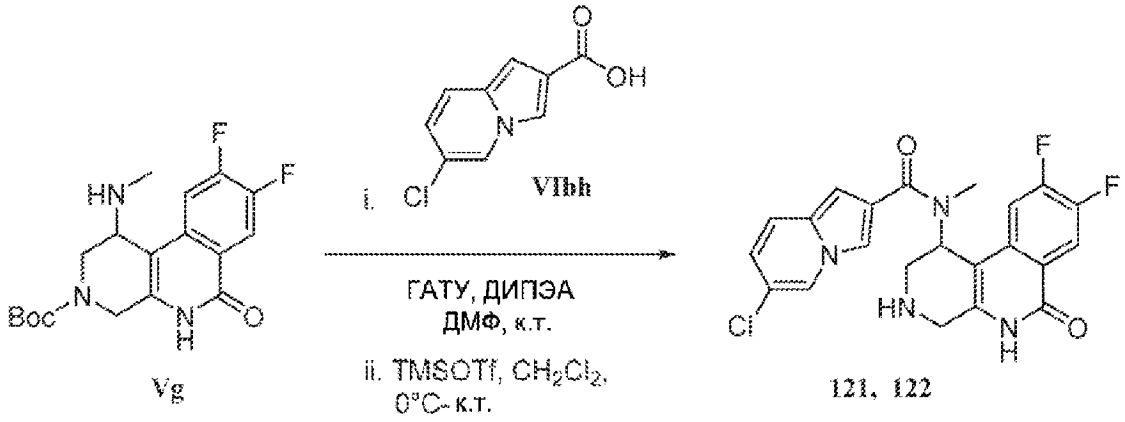


Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического трет-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4,5-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIh**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)): CO_2-40:60. Колонка Chiralcel-OX-H (30×250 мм) 5 мкм, скорость потока: 70 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 119): ЖХМС: m/z найдено 445,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,89 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,1 (шс, 1H); 11,6 (шс, 1H), 8,13-8,05 (м, 1H), 7,29-7,21 (м, 3H), 7,01 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,15-2,76 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,83 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 120): ЖХМС: m/z найдено 445,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,89 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,1 (шс, 1H); 11,6 (шс, 1H), 8,13-8,05 (м, 1H), 7,29-7,21 (м, 3H), 7,01 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,15-2,76 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,68 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

6-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 121 и 122)

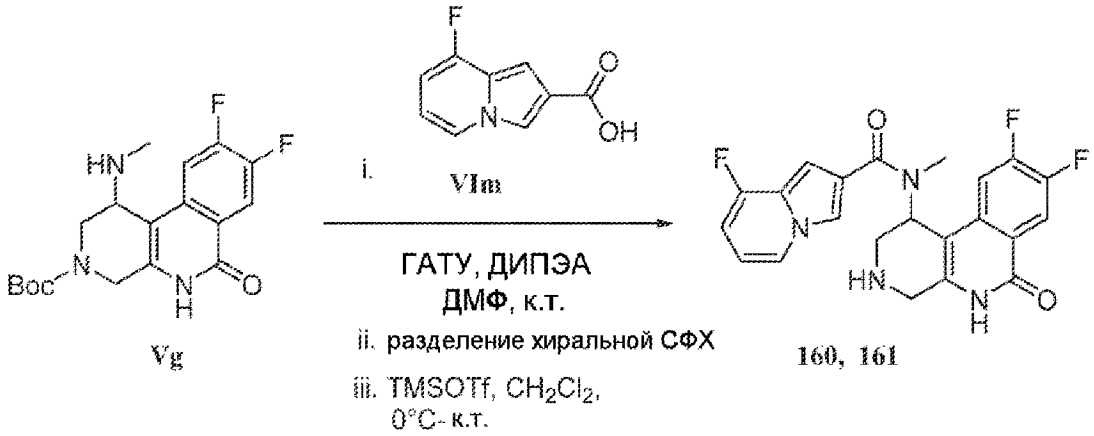


Рацемический 6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического трет-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 6-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIbh**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)): CO_2-50:50. Колонка Chiralcel-OX-H (30×250 мм), 5μ, скорость потока: 120 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 121): ЖХМС: m/z найдено 443,2/445,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,78 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,5 (шс, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,13-8,03 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 6,78-6,72 (м, 2H), 5,63 (с, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,61 (д, 1H), 3,14 (с, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,75 (с, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,55 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (0,2% 7М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 122): ЖХМС: m/z найдено 443,2/445,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,78 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,5 (шс, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,13-8,03 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 6,78-6,72 (м, 2H), 5,63 (с, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,61 (д, 1H), 3,14 (с, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,75 (с, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,04 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (0,2% 7 М Метанольный аммиак в АЦН:MeOH (1:1)), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 160 и 161)



Стадия i: Рацемический *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамидо)-6-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(4H)-карбоксилат синтезируют по аналогичной методике, описанной выше (Соединения **77**, **78**), из рацемического трет-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 8-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIm**).

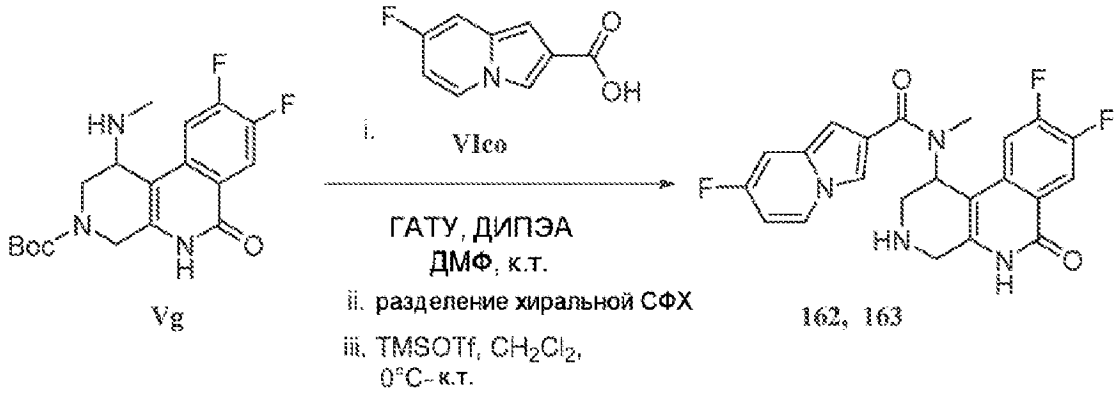
Стадия ii: Энантиомеры *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамидо)-6-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(4H)-карбоксилата далее разделяют хиральной препаративной СФХ: способ изократный, подвижная фаза метанол:CO_2-30:70, Колонка: Chiralcel OX-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Стадия iii: Каждый отдельный энантиомер *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамидо)-6-оксо-1,2,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(4H)-карбоксилата, выделенный как описано выше, превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше для соединений **3** и **4** (**Стадия ii**) и очищают СФХ: способ изократный, подвижная фаза метанол:CO_2-40:60, Колонка: DCPAK-P4VP (21×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 65 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 160): ЖХМС: m/z найдено 427,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,93 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,15-8,06 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,65-6,61 (м, 2H), 5,62 (шс, 1H), 3,80-3,62 (м, 2H), 3,15-3,11 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,80-2,76 (м, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,32 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 15% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 161): ЖХМС: m/z найдено 427,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,93 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,15-8,06 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,65-6,61 (м, 2H), 5,62 (шс, 1H), 3,80-3,62 (м, 2H), 3,15-3,11 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,80-2,76 (м, 1H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,30 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 15% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 162 и 163)



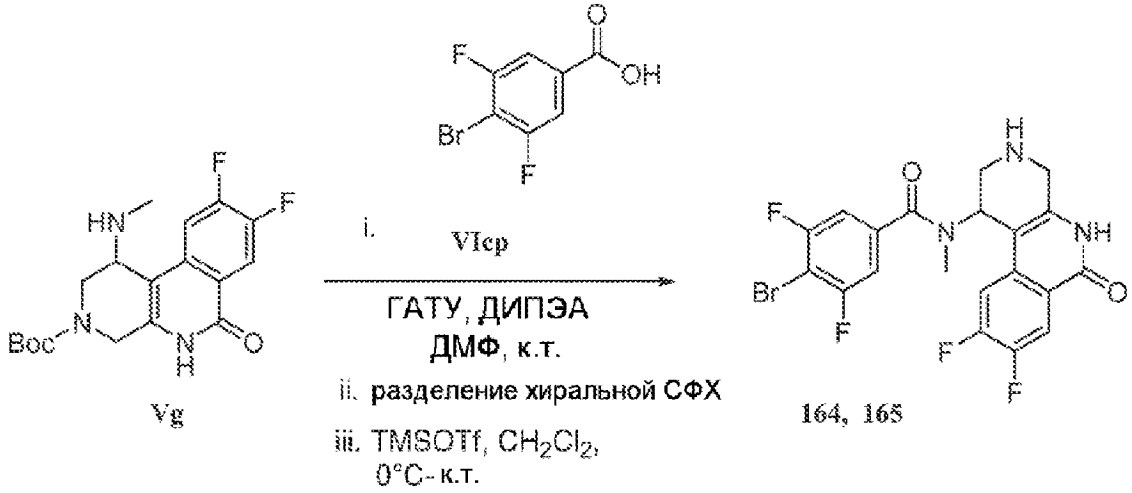
Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-

гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 7-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIco**).

Энантиомер I (Соединение 162): ЖХМС: m/z найдено 427,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,87 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,31 (т, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 6,67 (т, 1H), 6,56 (с, 1H) 5,62 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,28-3,20 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,74 (шс, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,80 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 163): ЖХМС: m/z найдено 427,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,87 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,31 (т, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 6,67 (т, 1H), 6,56 (с, 1H) 5,62 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,28-3,20 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,74 (шс, 1H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,97 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид (Соединения 164 и 165)



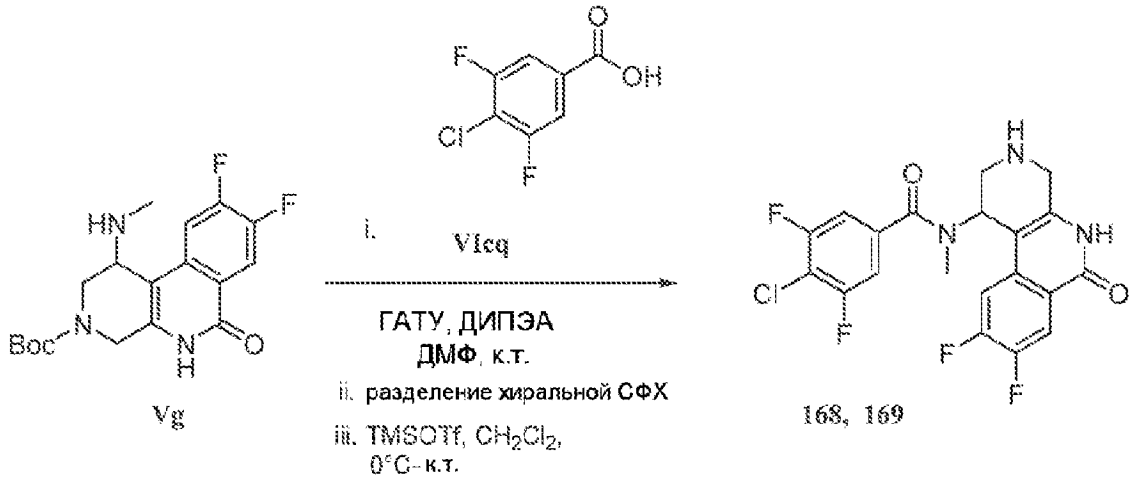
Отдельные энантиомеры 4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-бром-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcp**).

Энантиомер I (Соединение 164): ЖХМС: m/z найдено 484,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,67 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,36-7,29 (м, 3H), 5,52-4,49 (шс, 1H), 3,76 (д, 1H), 3,62 (д, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,78-2,72 (м, 1H), 2,71 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,15 мин, Колонка: Chiralcel OX-

3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 165): ЖХМС: m/z найдено 484,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,67 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,36-7,29 (м, 3H), 5,52-4,49 (шс, 1H), 3,76 (д, 1H), 3,62 (д, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,78-2,72 (м, 1H), 2,71 (с, 3H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,76 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид (Соединения 168 и 169)

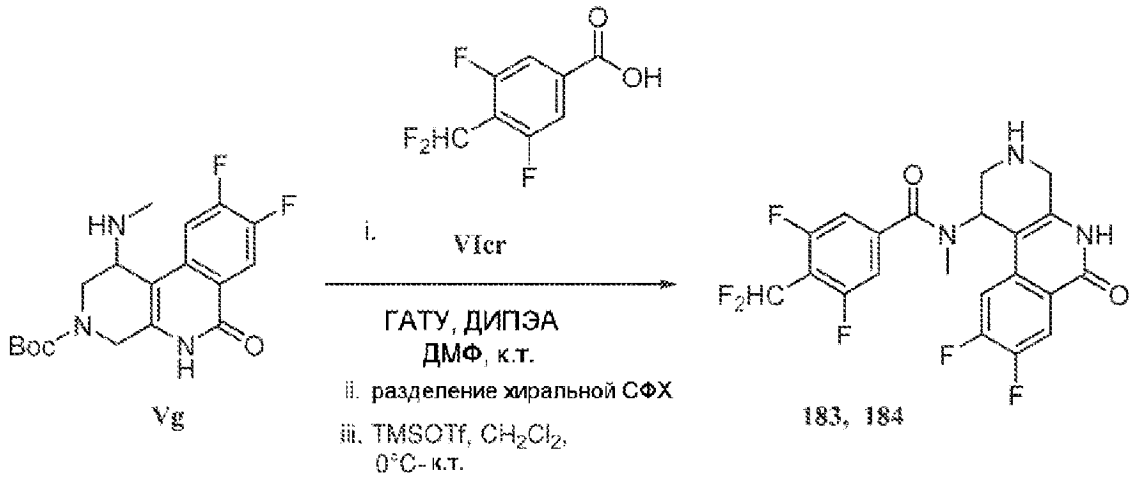


Отдельные энантиомеры 4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-хлор-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcq**).

Энантиомер I (Соединение 168): ЖХМС: m/z найдено 440,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,02 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,13-8,03 (м, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,76 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,32-3,27 (д, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,80-2,76 (м, 1H), 2,72 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,62 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 169): ЖХМС: m/z найдено 440,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,02 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,13-8,03 (м, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,76 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,32-3,27 (д, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,80-2,76 (м, 1H), 2,72 (с, 3H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,15 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид (Соединения 183 и 184)

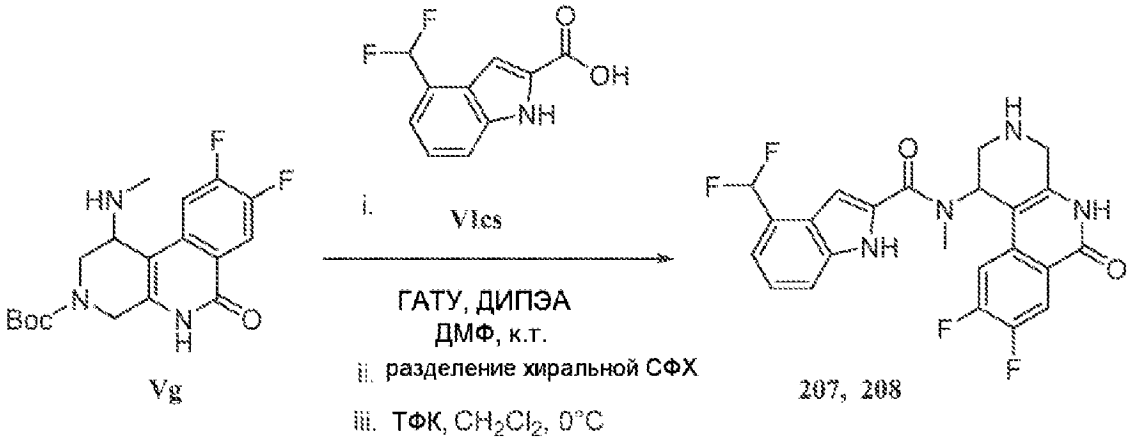


Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-(дифторметил)-3,5-дифторбензойной кислоты (**VIcr**).

Энантиомер I (Соединение 183): ЖХМС: m/z найдено 456,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,45 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,45-7,19 (м, 4H), 5,60 (шс, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,21-3,19 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,68 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,75 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 184): ЖХМС: m/z найдено 456,3 $[M+H]^+$, ВУ=6,45 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,45-7,19 (м, 4H), 5,60 (шс, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,21-3,19 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,68 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,09 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 207 и 208)



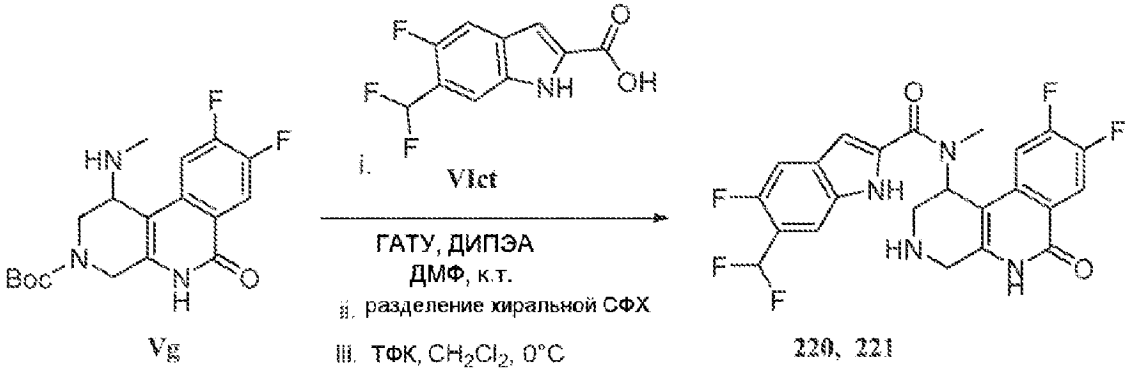
Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-

карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcs**), за исключением того, что разделенные изомеры промежуточного трет-бутил 1-(4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата обрабатывают ТФК (5,0 экв.) в ДХМ при 0°C, вместо TMSOTf, для конечной стадии снятия защиты.

Энантиомер I (Соединение 207): ЖХМС: m/z найдено 459,3 $[M+H]^+$, ВУ=5,07 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1H), 11,64 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,41-7,14 (м, 4H), 7,00 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,15 (м, 5H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,34 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 15% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 208): ЖХМС: m/z найдено 459,3 $[M+H]^+$, ВУ=5,07 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1H), 11,64 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,41-7,14 (м, 4H), 7,00 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,15 (м, 5H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,25 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 15% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 220 и 221)

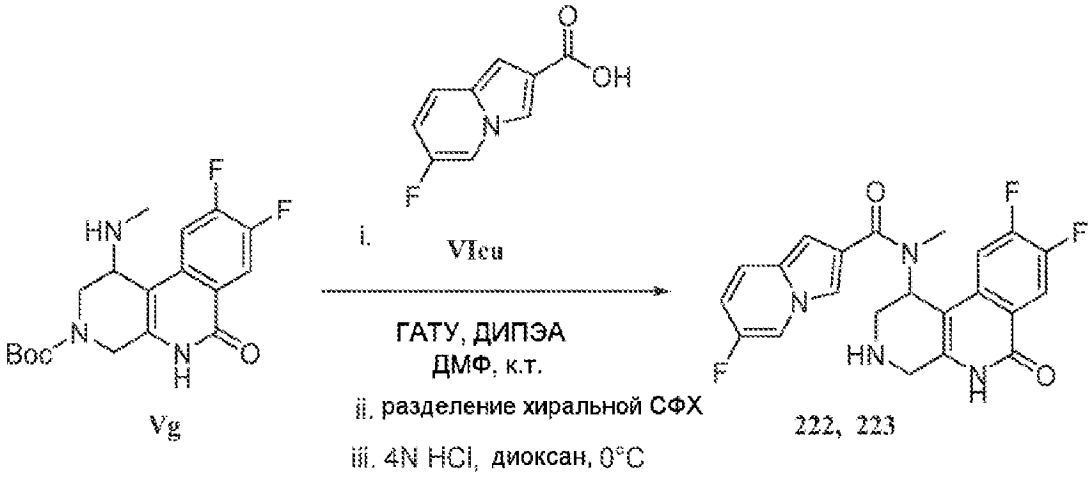


Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **207**, **208**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 6-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIct**).

Энантиомер I (Соединение 220): ЖХМС: m/z найдено 477,3 $[M+H]^+$, ВУ=5,09 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (шс, 1H), 11,65 (шс, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,39-7,11 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,14-2,78 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,97 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 25% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 221): ЖХМС: m/z найдено 477,3 $[M+H]^+$, ВУ=5,09 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (шс, 1H), 11,65 (шс, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,39-7,11 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,14-2,78 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,12 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 25% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 222 и 223)



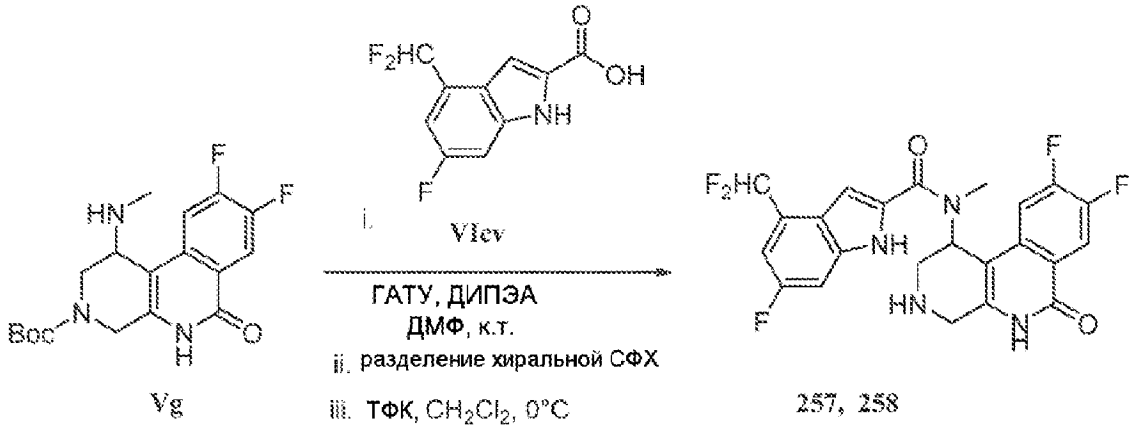
Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 6-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIcu**), за исключением того, что разделенные изомеры промежуточного трет-бутил 8,9-дифтор-1-(6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата обрабатывают HCl 4N в диоксане (5,0 экв.) при 0°C, вместо TMSOTf, для конечной стадии.

Энантиомер I (Соединение 222): ЖХМС: m/z найдено 427,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,09 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1H), 8,45 (шс, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,85-6,73 (м, 2H), 5,63 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,15 (с, 2H), 2,99 (с, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,04 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 25% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 223): ЖХМС: m/z найдено 427,3 $[M+H]^+$, ВУ=4,09 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1H), 8,45 (шс, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,85-6,73 (м, 2H), 5,63 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,15 (с, 2H), 2,99 (с, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,31 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 25% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-

(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 257 и 258)

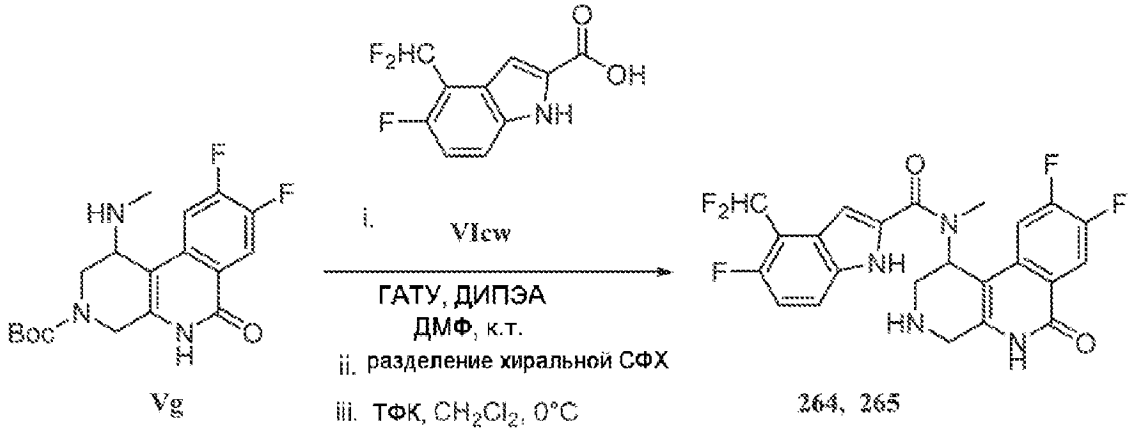


Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **207**, **208**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcv**).

Энантиомер I (Соединение 257): ЖХМС: m/z найдено 477,4 $[M+H]^+$, ВУ=6,29 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (шс, 1H), 11,68 (шс, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,45-7,18 (м, 4H), 7,03 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,14-2,93 (м, 5H), 2,7 (с, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,29 мин, Колонка: Chiralcel AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 258): ЖХМС: m/z найдено 477,4 $[M+H]^+$, ВУ=6,29 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (шс, 1H), 11,68 (шс, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,45-7,18 (м, 4H), 7,03 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,14-2,93 (м, 5H), 2,7 (с, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,76 мин, Колонка: Chiralcel AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 264 и 265)



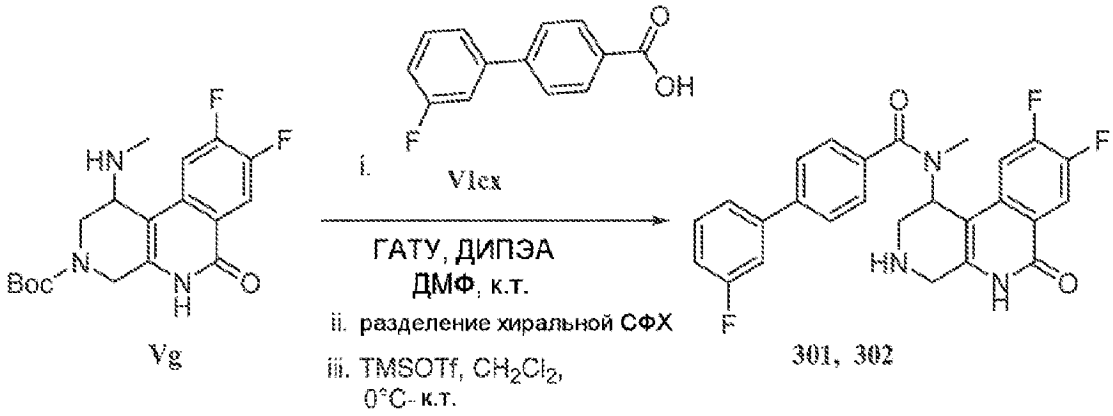
Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-

карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **207**, **208**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcw**).

Энантиомер I (Соединение 264): ЖХМС: m/z найдено 477,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,20 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (шс, 1H), 11,65 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,66-7,27 (м, 3H), 7,19 (т, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,69 (д, 1H), 3,23-3,13 (м, 5H), 2,79 (с, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,51 мин, Колонка: Chiralcel AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 265): ЖХМС: m/z найдено 477,3 $[M+H]^+$, ВУ=7,20 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (шс, 1H), 11,65 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,66-7,27 (м, 3H), 7,19 (т, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,69 (д, 1H), 3,23-3,13 (м, 5H), 2,79 (с, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,82 мин, Колонка: Chiralcel AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (Соединения 301 и 302)



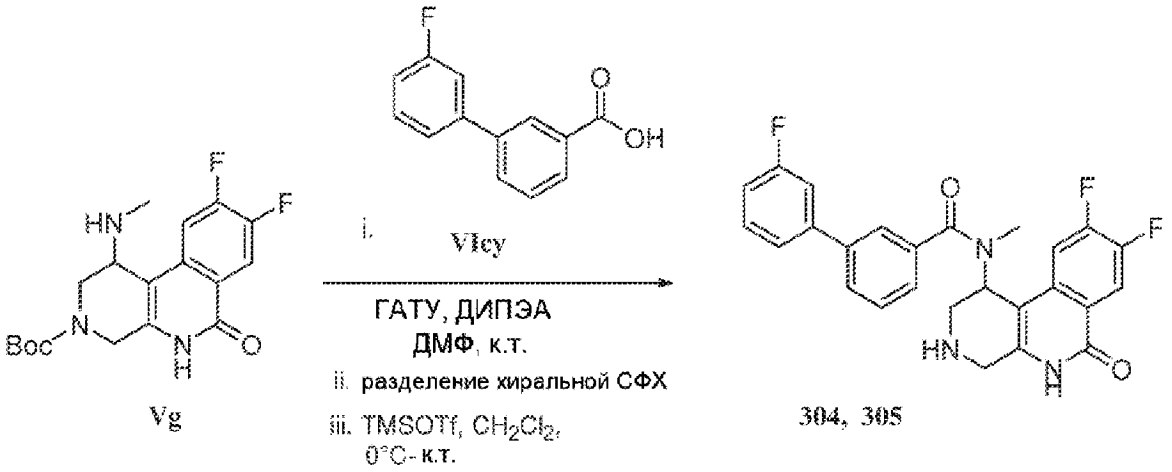
Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (**VIcx**).

Энантиомер I (Соединение 301): ЖХМС: m/z найдено 464,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,79 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,12 (т, 2H), 7,79 (д, 2H), 7,57-7,35 (м, 6H), 7,23 (т, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,32-3,15 (м, 2H), 2,75 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,81 мин, Колонка: LUX cellulose (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 302): ЖХМС: m/z найдено 464,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,79 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,12 (т, 2H), 7,79 (д, 2H), 7,57-7,35 (м, 6H), 7,23 (т, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,32-3,15 (м, 2H), 2,75 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,45 мин, Колонка: LUX cellulose (4,6×150

мм) 3 мкм, 30% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (Соединения 304 и 305)

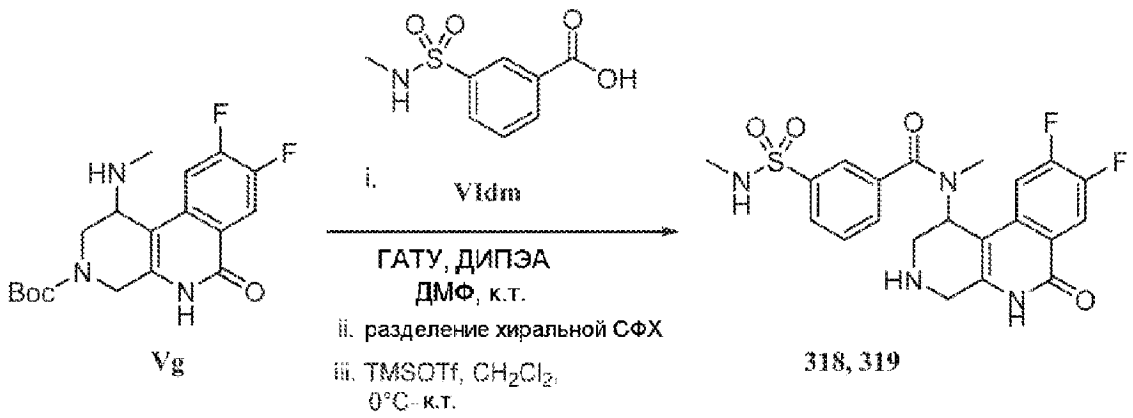


Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида получают по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**), из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (**VIcy**).

Энантиомер I (Соединение 304): ЖХМС: m/z найдено 464,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,71 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,58-7,49 (м, 4H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,23 (т, 1H), 5,63 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,18-3,14 (м, 2H), 2,83-2,73 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,06 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 305): ЖХМС: m/z найдено 464,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,71 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,58-7,49 (м, 4H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,23 (т, 1H), 5,63 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,18-3,14 (м, 2H), 2,83-2,73 (м, 4H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=7,44 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид (Соединения 318 и 319)

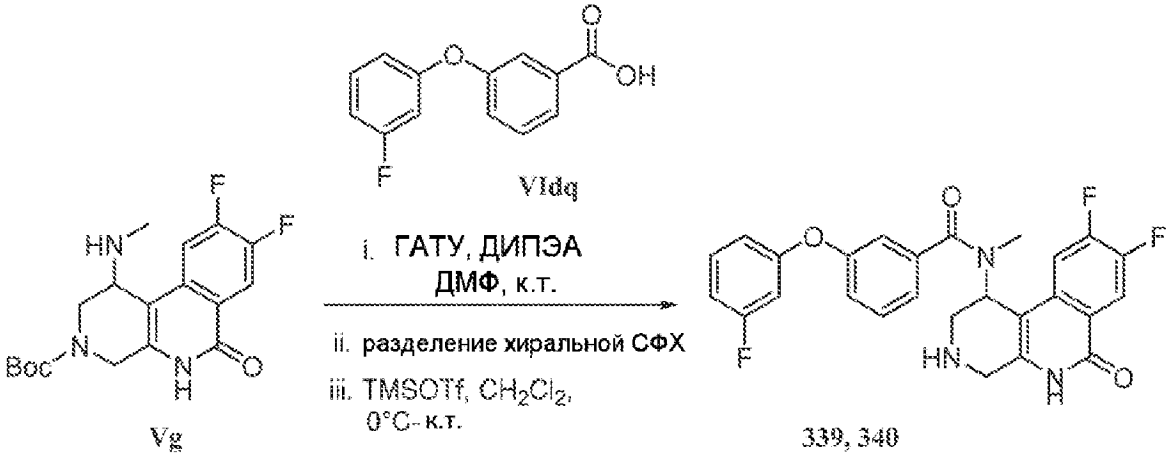


Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамида получают по методике, аналогичной описанной, из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 3-(N-метилсульфамоил)бензойной кислоты (**VIdm**).

Энантиомер I (Соединение 319): ЖХМС: m/z найдено 463,1 $[M+H]^+$, ВУ=2,21 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,63 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,76-7,64 (м, 4H), 7,38-7,33 (м, 1H), 5,60 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,28-3,12 (м, 2H), 2,81-2,71 (м, 4H), 2,42 (д, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,63 мин, Колонка: (R, R)Whelk 01 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 318): ЖХМС: m/z найдено 463,1 $[M+H]^+$, ВУ=2,21 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,63 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,76-7,64 (м, 4H), 7,38-7,33 (м, 1H), 5,60 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,28-3,12 (м, 2H), 2,81-2,71 (м, 4H), 2,42 (д, 3H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,25 мин, Колонка: (R, R)Whelk 01 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид (Соединения 339 и 340)



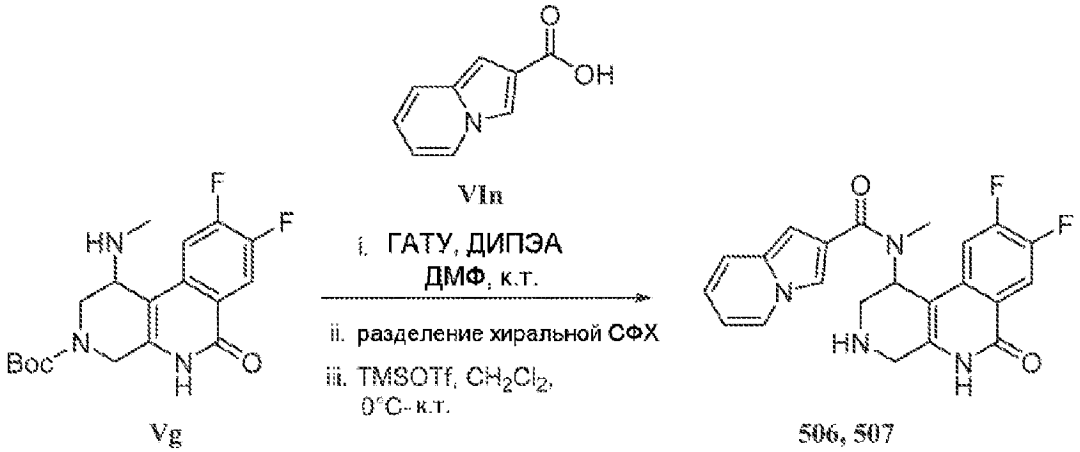
Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамида получают по методике, аналогичной описанной, из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**)

и 3-(3-фторфенокси)бензойной кислоты (**VIdq**).

Энантиомер I (Соединение 339): ЖХМС: m/z найдено 480,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,70 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (с, 1H), 8,12-8,07 (м, 1H), 7,51-7,39 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,16-7,15 (м, 2H), 7,02-6,85 (м, 4H), 5,55 (с, 1H), 3,77-3,60 (м, 2H), 3,24-3,1101 (м, 2H), 2,85-2,64 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,48 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 340): ЖХМС: m/z найдено 480,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,70 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (с, 1H), 8,12-8,07 (м, 1H), 7,51-7,39 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,16-7,15 (м, 2H), 7,02-6,85 (м, 4H), 5,55 (с, 1H), 3,77-3,60 (м, 2H), 3,24-3,11 (м, 2H), 2,85-2,64 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,69 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 506 и 507)



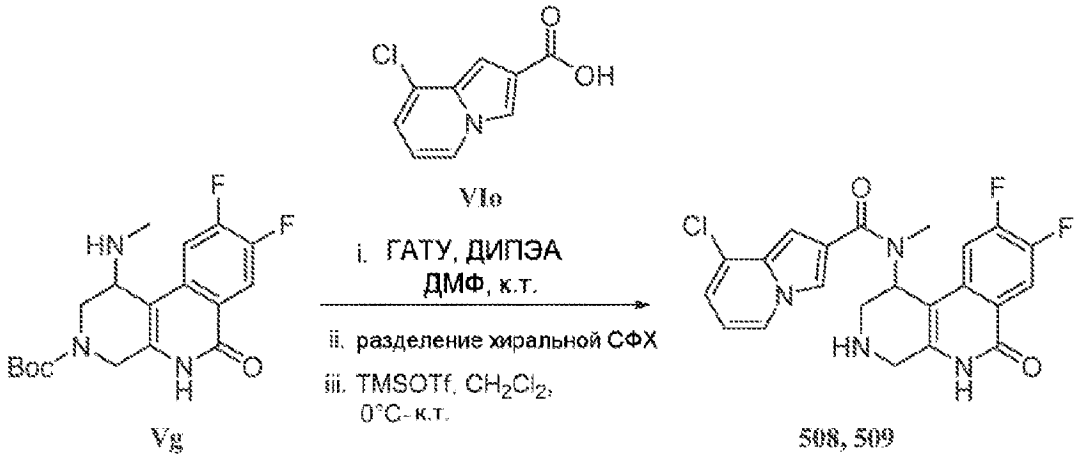
Отдельные энантиомеры N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамида получают по методике, аналогичной описанной, из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIn**).

Энантиомер I (Соединение 506): ЖХМС: m/z найдено 409,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,57 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,12-8,08 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,33-7,01 (м, 1H), 6,75-6,72 (м, 3H), 5,64-5,23 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,15 (м, 2H), 3,01-2,77 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,27 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 507): ЖХМС: m/z найдено 409,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,57 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,12-8,08 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,33-7,01 (м, 1H), 6,75-6,72 (м, 3H), 5,64-5,23 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,15 (м, 2H), 3,01-2,77 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,75

мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

8-Хлор-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 508 и 509)

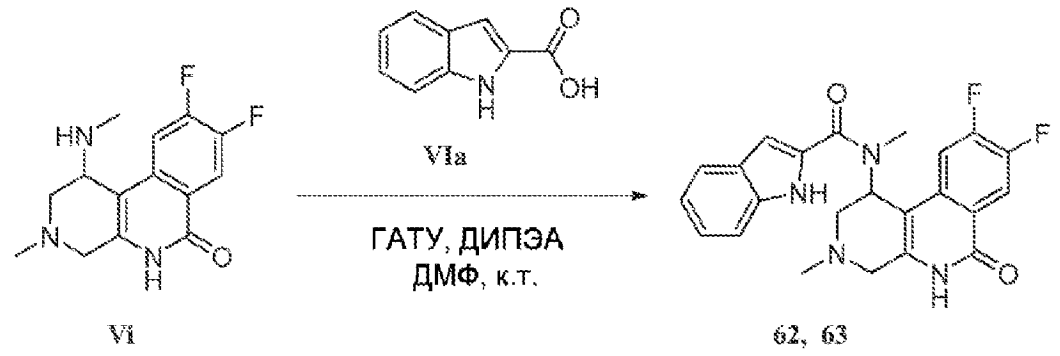


Отдельные энантиомеры 8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамида получают по методике, аналогичной описанной, из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 8-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIo**).

Энантиомер I (Соединение 508): ЖХМС: m/z найдено 443,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,02 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,13-8,02 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,64 (т, 1H), 5,64 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,16 (м, 2H), 3,01-2,76 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,29 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 509): ЖХМС: m/z найдено 443,2 $[M+H]^+$, ВУ=6,02 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,13-8,02 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,64 (т, 1H), 5,64 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,16 (м, 2H), 3,01-2,76 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,58 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 62 и 63)

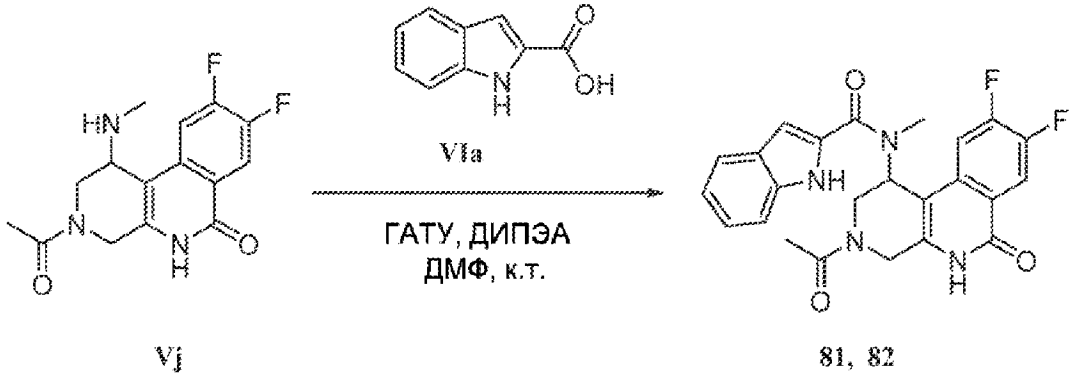


Рацемический N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-3-метил-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-она (**Vi**) и 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 62): ЖХМС: m/z найдено 423,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,20 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 2H), 8,13-8,08 (м, 1H) 7,62 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,08-2,9 (м, 2H), 2,73-2,69 (м, 1H), 2,32 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,92 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 63): ЖХМС: m/z найдено 423,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,20 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 2H), 8,13-8,08 (м, 1H) 7,62 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,08-2,9 (м, 2H), 2,73-2,69 (м, 1H), 2,32 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,78 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(3-Ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 81 и 82)



Vj 81, 82

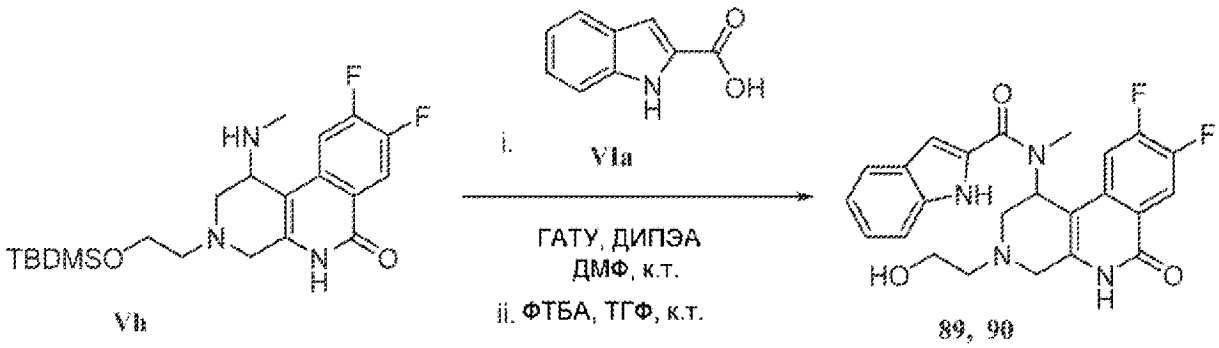
Рацемический N-(3-ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического 3-ацетил-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-она (**Vj**) и 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-50:50. Колонка: Chiralpak IA (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 120 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 81: ЖХМС: m/z найдено 451,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,15 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (шс, 2H), 8,12 (т, 1H) 7,61 (дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,41-7,32 (м, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,92-5,86 (с, 1H), 5,08 (д, 1H), 4,67 (д, 1H), 3,99 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); Хиральная

аналитическая СФХ: ВУ=3,01 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 82): ЖХМС: m/z найдено 451,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,15 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (шс, 2H), 8,12 (т, 1H) 7,61 (дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,41-7,32 (м, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,92-5,86 (с, 1H), 5,08 (д, 1H), 4,67 (д, 1H), 3,99 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,43 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 89 и 90)

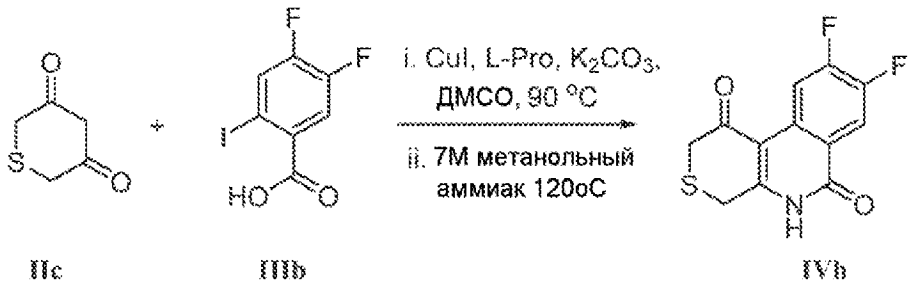


Рацемический N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического 3-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-6(2H)-она (**Vh**) и 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-50:50. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 120 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 89): ЖХМС: m/z найдено 453,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,06 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 2H), 8,11 (т, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,55 (с, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,58 (д, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,15 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 2,60 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,05 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 90): ЖХМС: m/z найдено 453,2 $[M+H]^+$, ВУ=4,06 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 2H), 8,11 (т, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,55 (с, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,58 (д, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,15 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 2,60 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,74 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

8,9-Дифтор-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4H,5H)-дион (IVh)

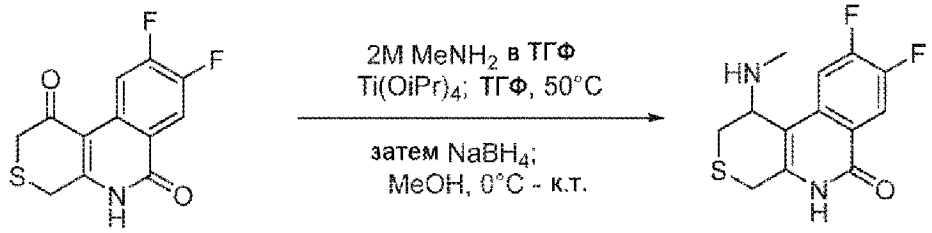


IIc IIIb IVh

Стадия i: Смесь 5,0 г (17,6 ммоль, 1,0 экв.) 4,5-дифтор-2-йодбензойной кислоты (**IIIb**), 2,74 г (21,12 ммоль, 1,2 экв.) 2H-тиопиран-3,5(4H,6H)-диона (**IIc**), 9,7 г (70,4 ммоль, 4,0 экв.) карбоната калия, 0,41 г (3,5 ммоль, 0,2 экв.) L-пролина и 0,33 г (1,17 ммоль, 0,1 экв.) йодида меди(I) в 30 мл сухого ДМСО в атмосфере азота перемешивают при 110°C в течение 16 ч (*Примечание: Реакцию проводят в масштабе 4×5 г параллельно).* При охлаждении до комнатной температуры, реакционные смеси объединяют и разбавляют холодной водой (100 мл) и подкисляют 2 М раствором HCl (30 мл). Полученную суспензию фильтруют, и фильтрат экстрагируют этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 15,2 г 8,9-дифтортиопирано[3,4-c]изохромен-1,6(2H,4H)-диона и 4,5-дифтор-2-(5-гидрокси-3-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)бензойной кислоты который берут как есть на следующей стадии без очистки.

Стадия ii: К смеси 5 г (1,86 ммоль, 1,0 экв.) полученной выше неочищенной смеси 8,9-дифтортиопирано[3,4-c]изохромен-1,6(2H,4H)-диона и 4,5-дифтор-2-(5-гидрокси-3-оксо-3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)бензойной кислоты в стальном автоклаве при -35°C добавляют 100 мл 7 М метанольного аммиака. Сосуд герметично закрывают, и смесь нагревают при 120°C в течение 1 ч. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перемешивают 10 об. ДМСО:воды (1:9) в течение 30 мин с получением твердого вещества, которое фильтруют и промывают водой с получением 1,3 г (4,8 ммоль, 26%) 8,9-дифтор-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4H,5H)-диона (**IVh**). ЖХМС: m/z найдено 266,17 $[M-H]^-$.

8,9-Дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (Vk)

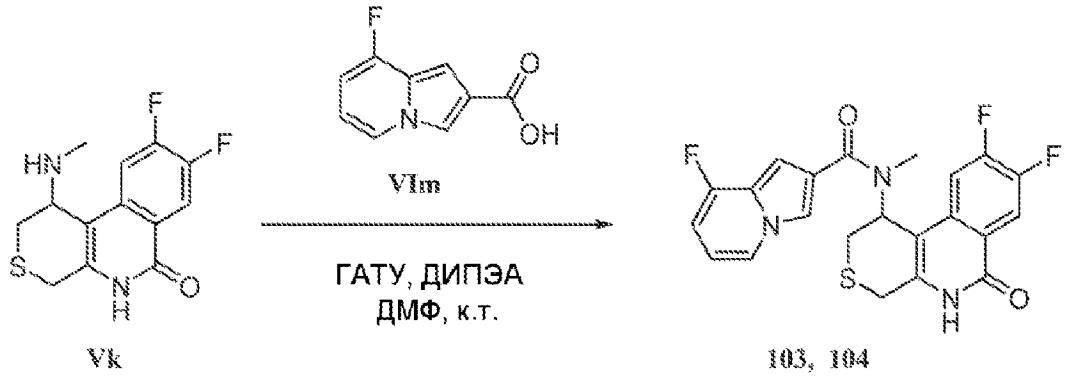


IVh Vk

Рацемический 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из 8,9-дифтор-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4H,5H)-диона (**IVh**) и метиламина. ЖХМС:

m/z найдено 283,3 $[M+H]^+$.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 103 и 104)

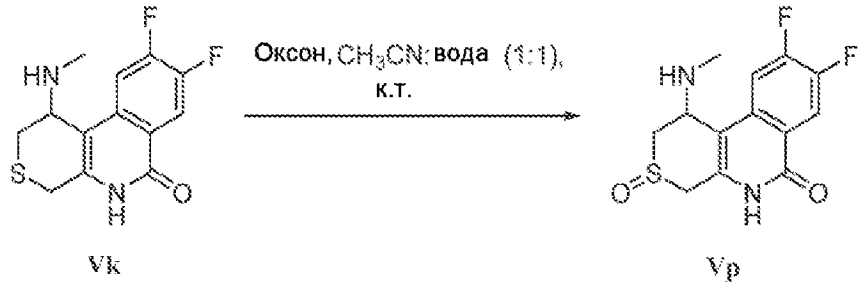


Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vk**) и 8-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIm**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза Метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak-IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 103): ЖХМС: m/z найдено 444,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,51 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (шс, 1H), 8,15-8,08 (м, 3H) 7,27-7,22 (м, 1H), 6,76 (s 1H), 6,67-6,62 (м, 2H), 5,89 (с, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,49-3,41 (м, 1H), 3,11-3,01 (м, 1H), 3,02 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,14 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 104): ЖХМС: m/z найдено 444,2 $[M+H]^+$, ВУ=5,51 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (шс, 1H), 8,15-8,08 (м, 3H) 7,27-7,22 (м, 1H), 6,76 (s 1H), 6,67-6,62 (м, 2H), 5,89 (с, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,49-3,41 (м, 1H), 3,11-3,01 (м, 1H), 3,02 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,60 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

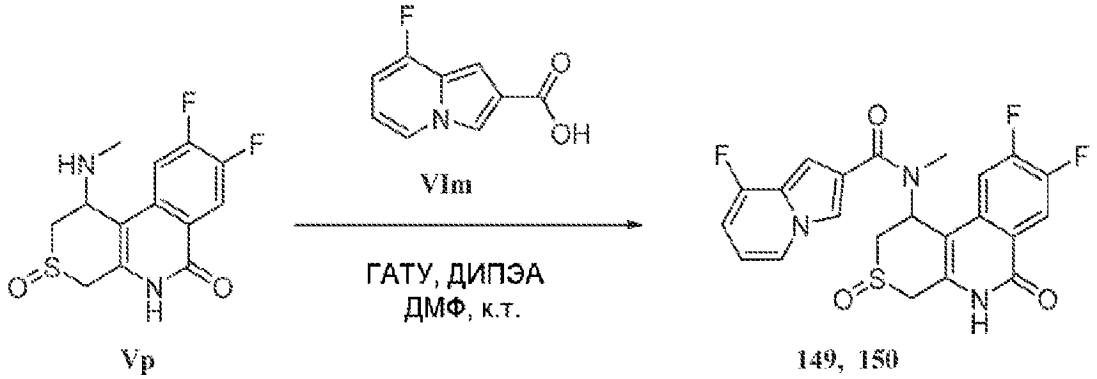
8,9-Дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он 3-oxide (Vp)



К перемешиваемому раствору 850 мг (282 ммоль, 1 экв.) 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vk**) в 10 мл ацетонитриле:воде (1:1) при комнатной температуре, 740 мг (2,44 ммоль, 0,8 экв.)

добавляют оксон, и полученную реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч. Смесь затем концентрируют и разбавляют метанолом (20 мл). После фильтрования суспензии, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного (700 мг) 3-оксида 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (**Vp**). Этот продукт затем используют без дальнейшей очистки на следующей стадии. ЖХМС: m/z найдено 299,24 $[M+H]^+$.

N-(8,9-Дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 149 и 150)



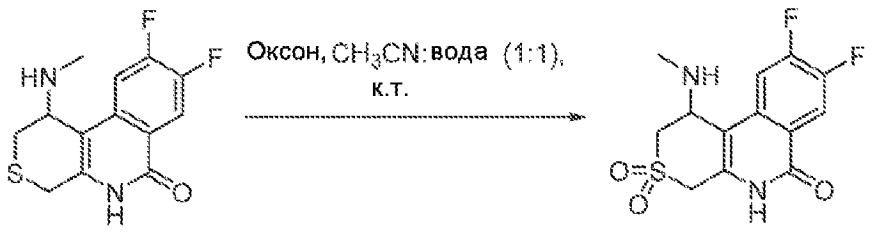
Vp 149, 150

N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (смесь четырех стереоизомеров) синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического 3-оксида 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vp**) и 8-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIm**). Рацемические диастереоизомеры последовательно разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза Метанол:CO_2-35:65. Колонка: DCPAK P4VP (20×250 мм) 5 мкм, скорость потока: 60 г/мин.

Диастереоизомер I, рацемический (Соединение 150): ЖХМС: m/z найдено 460,3. $[M+H]^+$, ВУ=3,45 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,18-8,10 (м, 3H), 7,34-7,29 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,65-6,63 (м, 2H), 6,29 (т, 1H), 4,38 (д, 1H), 3,90 (д, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,81 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,02 и 10,66 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Диастереоизомер II, рацемический (Соединение 149): ЖХМС: m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$, ВУ=3,54 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,16-8,08 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,64-6,63 (м, 2H), 6,25 (т, 1H), 4,18-4,13 (м, 2H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 2,87 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=7,52 и 9,86 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

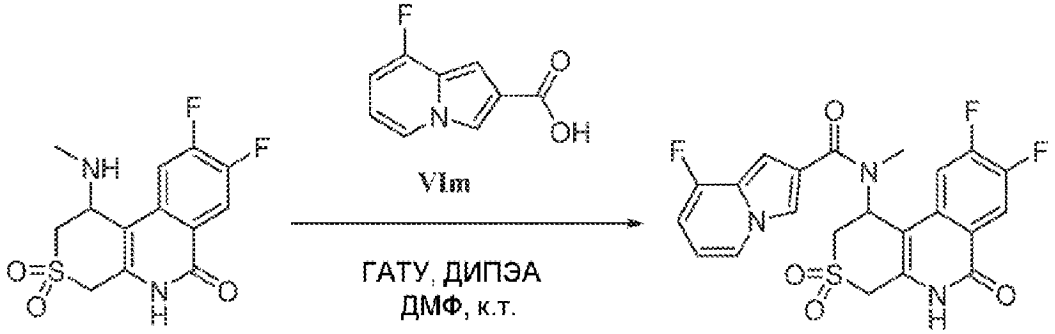
8,9-Дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он 3,3-диоксид (Vq)



Vk Vq

К перемешиваемому раствору 700 мг (2,48 ммоль, 1 экв.) 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vk**) в 5 мл АЦН и 5 мл воды при 0°C, добавляют 2,28 г (7,44 ммоль, 3 экв.) оксона, и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляют метанолом (20 мл) и перемешивают в течение 20 мин. После фильтрования суспензии, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирают с диэтиловым эфиром (10 мл) с получением 700 мг (2,22 ммоль, 89% выход) 3,3-диоксида 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vq**) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 315,24 $[M+H]^+$, ВУ=0,50 мин (Способ E).

N-(8,9-Дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 151 и 152)



Vq 151, 152

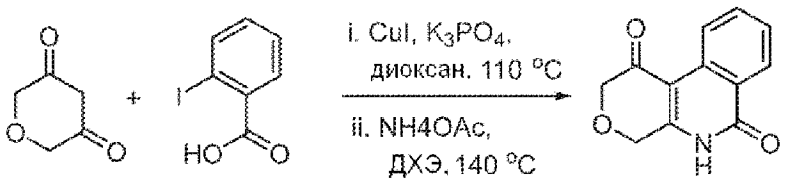
Рацемический N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического 3,3-диоксида 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vq**) и 8-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIm**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза Метанол:CO_2-50:50. Колонка: Chiralpak-OD-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 151): ЖХМС: m/z найдено 476,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,84 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,16-8,10 (м, 3H), 7,29 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,65-6,63 (м, 2H), 6,26 (т, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,13 (д, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,70-3,64 (м, 1H), 2,84 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,29 мин, Колонка: Chiralcel OD-

3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 152): ЖХМС: m/z найдено 476,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,84 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,16-8,10 (м, 3H), 7,29 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,65-6,63 (м, 2H), 6,26 (т, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,13 (д, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,70-3,64 (м, 1H), 2,84 (с, 3H) ; Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,64 мин, Колонка: Chiralcel OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

4,5-Дигидропирано[3,4-c]изохинолин-1,6-дион (IVi)

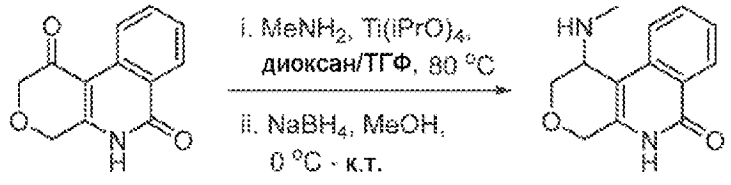


IIa IIId IVi

Стадия i: 2-Йодбензойную кислоту (**IIId**, 0,99 г, 4,0 ммоль), тетрагидропиран-3,5-дион, (**IIa**, 0,55 г, 4,8 ммоль), йодид меди (I) (76 мг, 0,4 ммоль), и фосфат калия (1,19 г, 5,6 ммоль) объединяют в пробирке в атмосфере азота. Безводный 1,4-диоксан (10 мл) добавляют, и реакционную пробирку продувают азотом и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем при 110°C в течение еще 3 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (10 мл), фильтруют через CELITE® и слой промывают этилацетатом (3×10 мл). Фильтрат выпаривают в высоком вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 0-90%) с получением 0,41 г (47% выход) 4H-пирано[3,4-c]изохромен-1,6-диона. ЖХМС m/z найдено 217,1 $[M+H]^+$; ВУ=0,94 мин (Способ В); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,92 (м, 1H), 8,30 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 4,74 (д, 2H), 4,36-4,30 (м, 2H).

Стадия ii: 4H-Пирано[3,4-c]изохромен-1,6-дион (80 мг, 0,37 ммоль) и ацетат аммония (0,17 г, 2,22 ммоль) перемешивают в 1,2-дихлорэтане (4 мл) при 140°C в герметично закрытой пробирке в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют дихлорметаном/метанолом и адсорбируют в силикагель. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, сухая загрузка, MeOH/ДХМ 0-4%) с получением 60 мг (75% выход) 4,5-дигидропирано[3,4-c]изохинолин-1,6-диона. ЖХМС: m/z найдено 216,1 $[M+H]^+$; ВУ=0,87 мин (Способ В); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H), 9,02 (м, 1H), 8,23 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 4,79 (д, 2H), 4,27 (д, 2H).

1-(Метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-он (VI)

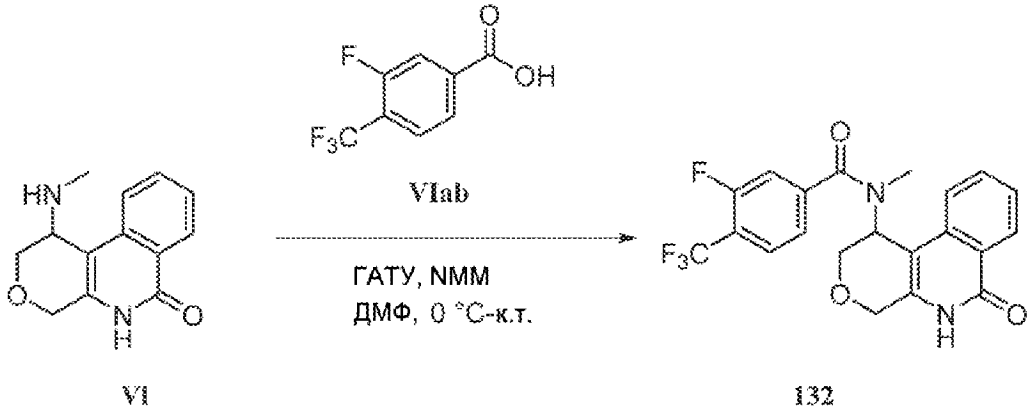


IVi VI

Тетраизопропоксититан (0,56 мл, 1,86 ммоль) добавляют к смеси 4,5-дигидропирано[3,4-c]изохинолин-1,6-диона (**IVi**, 0,10 г, 0,46 ммоль) и 2 М раствора

метиламина в ТГФ (0,46 мл, 0,93 ммоль) и 1,4-диоксане (5 мл). Смесь затем перемешивают под азотом при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют 2 мл безводного MeOH, охлаждают до 0°C, обрабатывают боргидридом натрия (35 мг, 0,93 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят добавлением насыщенного раствора соли (1,5 мл), разбавляют 20 мл этилацетата, и перемешивают в течение еще 15 мин. Смесь фильтруют через CELITE®, и фильтровальную лепешку промывают дополнительными 25 мл этилацетата. Объединенный фильтрат сушат над сульфатом натрия, фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, MeOH/ДХМ 0-10%) с получением 86 мг (80% выход) рацемического 1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она. ЖХМС: m/z найдено 200,1 $[M-(MeNH)]^+$; ВУ=0,59 мин, (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,61 (с, 1H), 8,46-8,39 (м, 1H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,49 (ддд, 1H), 4,72 (д, 1H), 4,60 (дд, 1H), 4,42 (д, 1H), 3,69-3,60 (м, 2H), 2,62 (с, 3H).

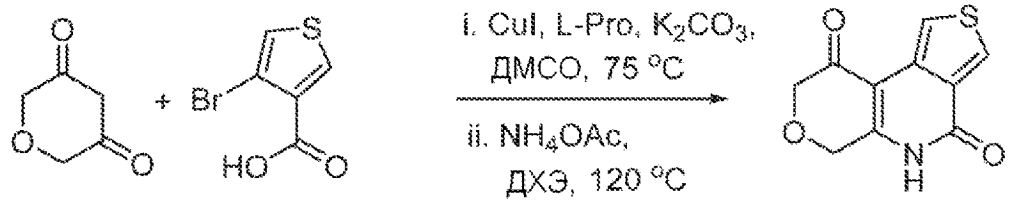
3-Фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид (Соединение 132)



VI 132

Рацемический 3-фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**VI**), и 3-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (**VIab**). ЖХМС m/z найдено 421,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,67 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,49 (с, 1H), 8,28-8,18 (м, 1H), 7,97-7,79 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,61-7,49 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 1H), 5,68 (т, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (дд, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 2,66 (с, 3H).

6H-Пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-4,9(5H,8H)-дион (IVj)

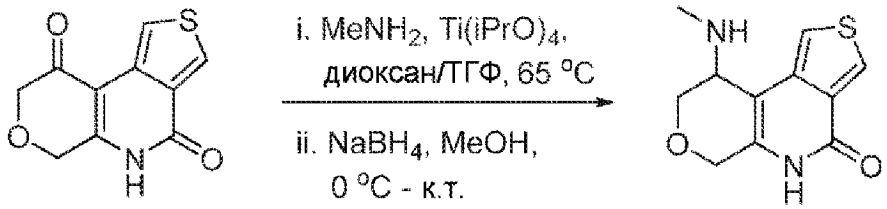


IIa IIIe IVj

6H-Пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-4,9(5H,8H)-дион синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из 4-бромтиофен-3-карбоновой кислоты (**IIIe**) и

тетрагидропиран-3,5-диона (**IIa**). ЖХМС m/z найдено 222,1 $[M+H]^+$; ВУ=0,58 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,28 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,35 (с, 2H).

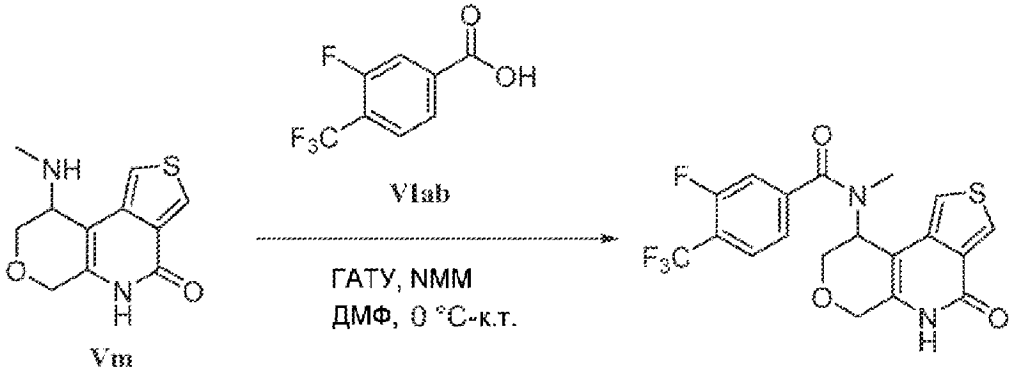
9-(Метиламино)-8,9-дигидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-4(5H)-он (Vm)



IVj **Vm**

9-(Метиламино)-8,9-дигидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-4(5H)-он синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из 6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-4,9(5H,8H)-диона (**IVj**) и метиламина. ЖХМС m/z найдено 237,1 $[M+H]^+$; ВУ=0,40 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,72 (с, 1H), 8,37 (дд, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,47 (дд, 1H), 4,29 (дд, 1H), 3,64 (дд, 1H), 3,52 (р, 1H), 2,58 (с, 3H).

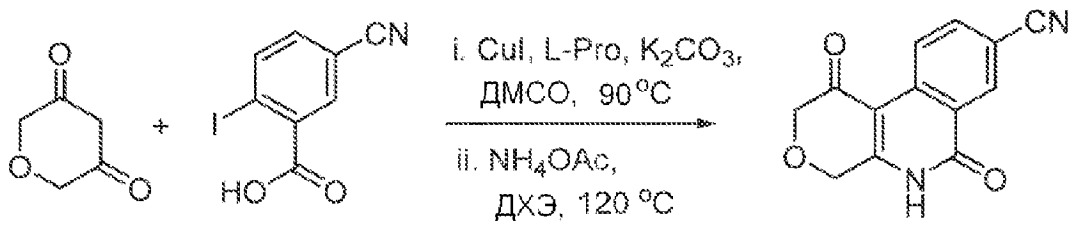
3-Фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид (Соединение 133)



Vm **133**

Рацемический 3-фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 9-(метиламино)-8,9-дигидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-4(5H)-она (**Vm**) и 3-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (**VIab**). ЖХМС m/z найдено 427,1 $[M+H]^+$; ВУ=5,60 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (с, 1H), 8,53-8,44 (м, 1H), 7,88 (т, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 5,60 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,40-4,20 (м, 2H), 4,00 (дд, 1H), 2,69 (с, 3H).

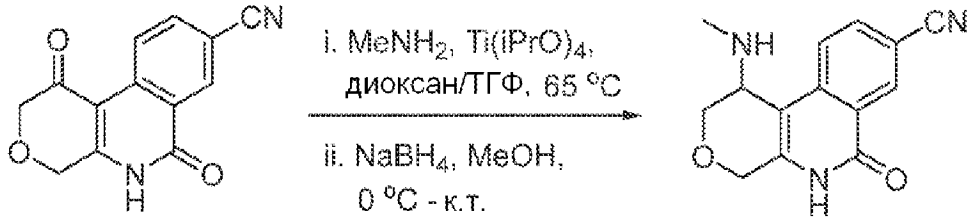
1,6-Диоксо-4,5-дигидропирано[3,4-c]изохинолин-8-карбонитрил (IVk)



IIa **IIIf** **IVk**

1,6-Диоксо-4,5-дигидропирано[3,4-c]изохинолин-8-карбонитрил синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из 5-циано-2-йод-бензойной кислоты (**IIIf**) и тетрагидропиран-3,5-диона (**IIa**). ЖХМС m/z найдено 241,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,17 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,45 (с, 1H), 9,11 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,16 (дд, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,29 (с, 2H).

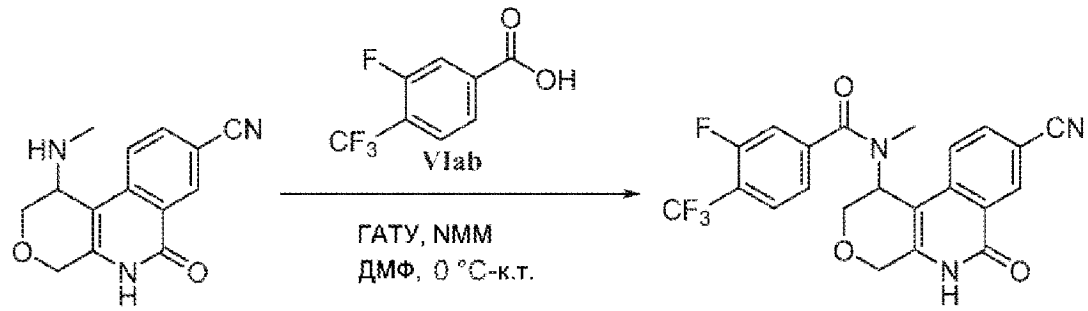
1-(Метиламино)-6-оксо-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-8-карбонитрил (Vn)



IVk **Vn**

1-(Метиламино)-6-оксо-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-8-карбонитрил синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из 1,6-диоксо-4,5-дигидропирано[3,4-c]изохинолин-8-карбонитрила (**IVk**) и метанамина. ЖХМС m/z найдено 256,2 $[M+H]^+$, ВУ=0,44 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,63-8,58 (м, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,84 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,48 (дд, 1H), 4,42-4,33 (м, 1H), 3,70-3,55 (м, 2H), 2,55 (с, 3H).

N-(8-Циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид (Соединение 134)

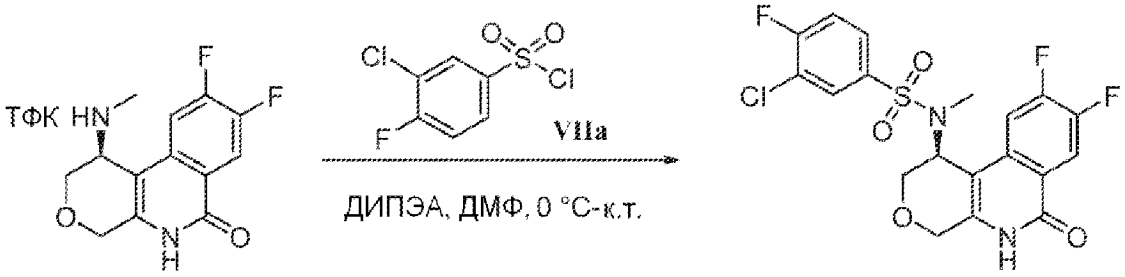


Vn **134**

Рацемический N-(8-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 1-(метиламино)-6-оксо-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-8-карбонитрила (**Vn**) и 3-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (**VIab**).

ЖХМС m/z найдено 446,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,72 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (с, 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,20 (дд, 1Н), 7,88 (т, 1Н), 7,67 (д, 2Н), 7,45 (д, 1Н), 5,74-5,68 (м, 1Н), 4,63 (д, 1Н), 4,50 (дд, 1Н), 4,31 (д, 1Н), 4,04 (дд, 1Н), 2,66 (с, 3Н).

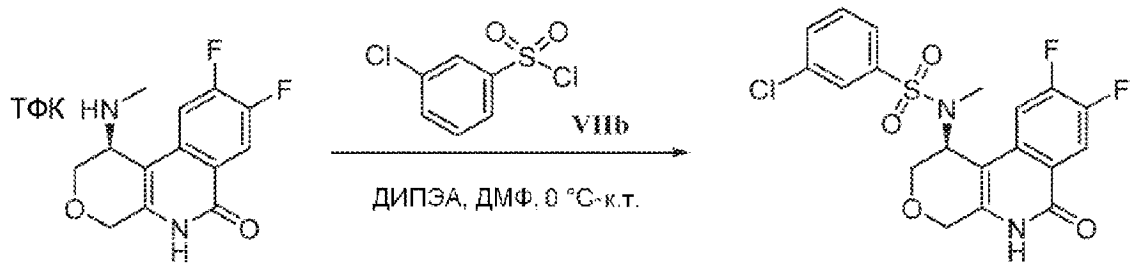
(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид (Соединение 143)



Vb 143

Перемешиваемый раствор ДИПЭА (105 мкл, 0,60 ммоль) и энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2Н-пирано[3,4-с]изохинолин-6(4Н)-она (**Vb**, 56 мг ТФК соль, 0,15 ммоль) в ДМФ (1 мл) обрабатывают по каплям раствором 3-хлор-4-фтор-бензолсульфонилхлорида (**VIIa**, 23,5 мкл, 0,17 ммоль) в 200 мкл ДМФ при 0°С перемешивают в течение 10 мин, затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 1 ч. Реакцию гасят добавлением 2,5 мл насыщенного хлорида аммония и 2,5 мл воды, и pH доводят до 3-4 (по каплям с 2 М HCl), и затем экстрагируют этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным хлоридом аммония (2×25 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (2×25 мл), водой (25 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл), и затем сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель выпаривают. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, метанол/дихлорметан 0-3% over 15 мин) с получением энантиомерно чистого (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (12,9 мг, 19% выход): ЖХМС m/z найдено 459,1/461,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,88 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,14 (с, 1Н), 8,18 (дд, 1Н), 8,00 (м, 1Н), 7,91 (дд, 1Н), 7,86-7,78 (м, 1Н), 7,37 (т, 1Н), 5,18-5,12 (м, 1Н), 4,72 (д, 1Н), 4,52 (дт, 1Н), 3,91 (д, 1Н), 3,76 (дд, 1Н), 2,79 (с, 3Н).

(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид (Соединение 144)

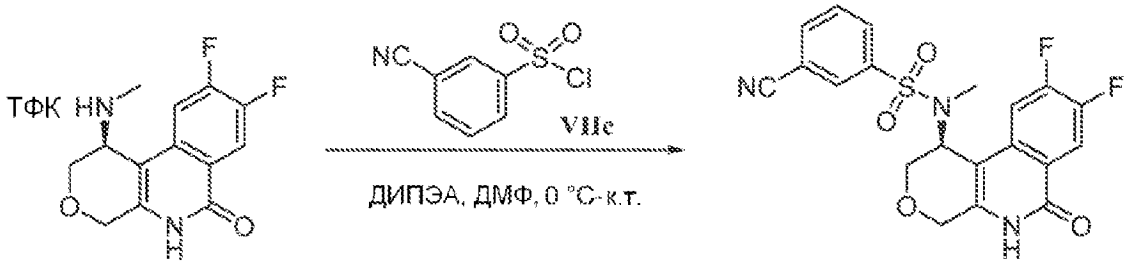


Vb 144

Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-

пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-онв (**Vb**, ТФК соль) и 3-хлорбензолсульфонилхлорида (**VIIb**). ЖХМС m/z найдено 441,1/443,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,84 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,06 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H), 8,01-7,88 (м, 2H), 7,80 (ддд, 1H), 7,64 (ддд, 1H), 7,61-7,50 (м, 1H), 5,18-5,12 (м, 1H), 4,70 (д, 1H), 4,56-4,46 (м, 1H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,74 (дд, 1H), 2,79 (с, 3H).

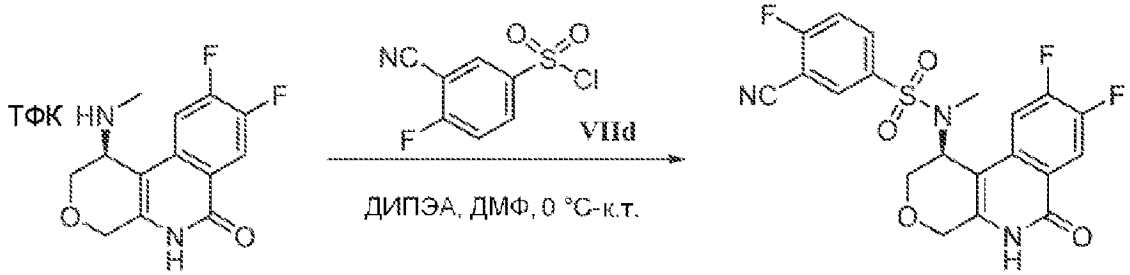
(S)-3-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид (Соединение 145)



Vb 145

Энантиомерно чистый (S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**, ТФК соль) и 3-цианобензолсульфонилхлорида (**VIIc**). ЖХМС m/z найдено 432,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,64 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,70 (с, 1H), 8,24-8,11 (м, 3H), 7,95 (дт, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,76 (тд, 1H), 5,17 (д, 1H), 4,69 (д, 1H), 4,52 (д, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,76 (дд, 1H), 2,81 (с, 3H).

(S)-3-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид (Соединение 146)

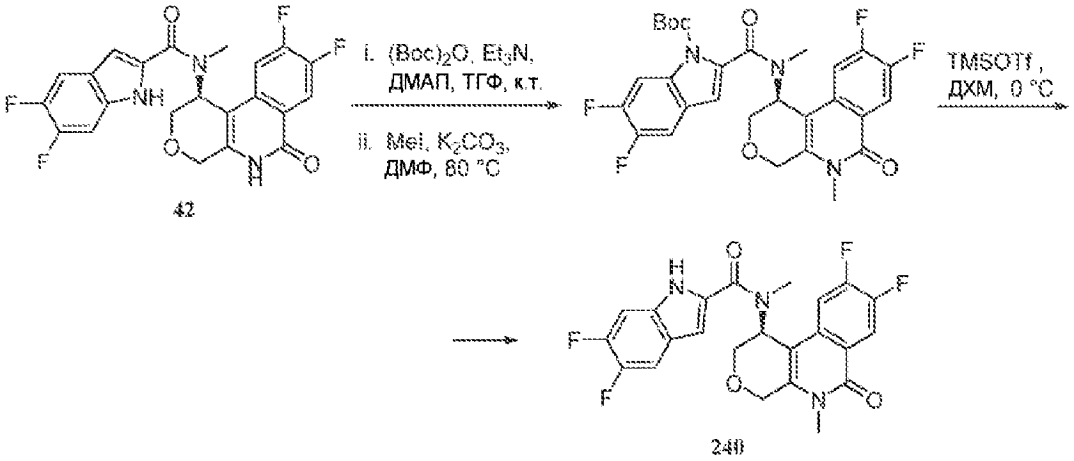


Vb 146

Энантиомерно чистый (S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**, ТФК соль) и 3-циано-4-фторбензолсульфонилхлорида (**VIId**). ЖХМС m/z найдено 450,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,81 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,60 (с, 1H), 8,26-8,11 (м,

3H), 7,86 (дд, 1H), 7,48 (дд, 1H), 5,18 (д, 1H), 4,69 (д, 1H), 4,57-4,48 (м, 1H), 3,89 (дд, 1H), 3,79 (дд, 1H), 2,80 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 240)



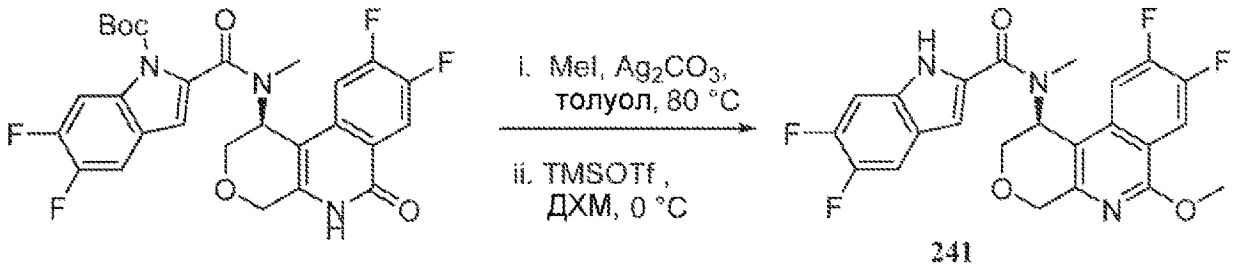
Стадия i. К перемешиваемому раствору 350 мг (0,785 ммоль, 1 экв.) (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида (**42**) в 3,5 мл ТГФ при комнатной температуре добавляют 0,25 мл (1,8 ммоль, 2,3 экв.) Et_3N, 205 мг (0,94 ммоль, 1,2 экв.) ди-*трет*-бутилдикарбонат и 9,5 мг (0,08 ммоль, 0,1 экв.) ДМАП, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (по ТСХ), реакционную смесь гасят водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2×70 мл). Объединенный органический слой промывают водой (20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный продукт очищают колоночной хроматографией с использованием силикагель (100-200 меш) и 80% EtOAc/петролейным эфиром в качестве элюента с получением (250 мг, 58% выход) *трет*-бутил (S)-2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-карбоксилата в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Стадия ii. К перемешиваемому раствору 80 мг (0,146 ммоль, 1,0 экв.) *трет*-бутил (S)-2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-карбоксилата (со **стадии i**) в 1 мл ДМФ добавляют 20 мг (0,146 ммоль, 1 экв.) K_2CO_3 и 0,02 мл (0,293 ммоль, 2 экв.) метилйодида при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой CELITE®, и слой CELITE® промывают EtOAc (30 мл). Полученный фильтрат промывают водой (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением 70 мг (0,125 ммоль, 85% выход) неочищенного трет-бутил (S)-2-((8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-карбоксилата.

Стадия iii. К раствору 70 мг (0,125 ммоль, 1 экв.) трет-бутил (S)-2-((8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-карбоксилата (со **стадии ii**) в ДХМ (0,5 мл) добавляют 0,045 мл

(0,25 ммоль, 2 экв.) TMSOTf при 0°C, и полученную реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток помещают в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой промывают водой (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ахиральной СФХ с получением 19 мг (33% выход) (S)-N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$; ВУ=7,03 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,15 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 241)



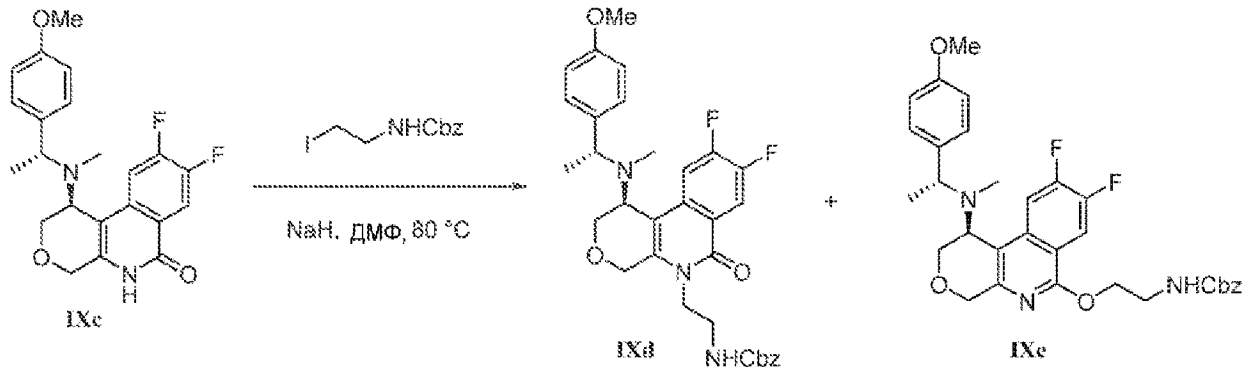
241

Стадия i. К перемешиваемому раствору 80 мг (0,1467 ммоль, 1 экв.) трет-бутил (S)-2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-карбоксилата (со **стадии i** в описанной выше методике) в 1 мл толуоле добавляют 40 мг (0,1467 ммоль, 1 экв.) Ag_2CO_3 и 0,02 мл (0,29 ммоль, 2 экв.) метилйодида при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (по ТСХ), смесь фильтруют через слой CELITE® и слой CELITE® промывают EtOAc (30 мл). Полученный фильтрат промывают водой (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением 80 мг неочищенного трет-бутил (S)-2-((8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

Стадия ii. Неочищенный трет-бутил (S)-2-((8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-карбоксилат, полученный на стадии **i**, превращают в (S)-N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид обработкой TMSOTf по методике, аналогичной описанной выше, на **стадии iii**. ЖХМС m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$; ВУ=7,91 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,94 (шс, 1H), 8,16 (т, 1H), 7,7-7,58 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,71 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,12 (м, 4H), 3,09 (с, 3H).

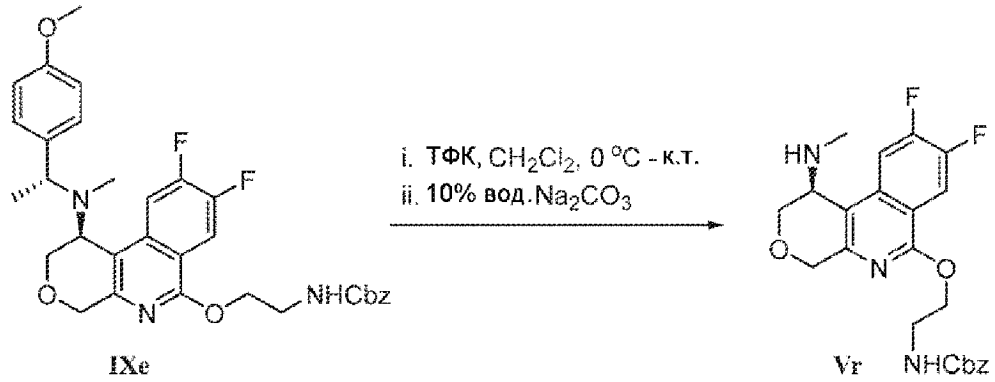
Бензил (2-(((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,4-

дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этил)карбамат (IXe) и бензил (2-((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этил)карбамат (IXd)



К перемешиваемому раствору (500 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**IXc**) в 5 мл ДМФ добавляют 36 мг NaH (0,14 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Добавляют 760 мг бензил (2-йодэтил)карбамата (0,25ммоль, 2 экв.), и реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят льдом-водой и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают льдом-водой, сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и растворитель выпаривают. Полученный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, 20% этилацетат в петролейном эфире в виде линейного градиента) с получением 220 мг (42% выход) бензил (2-(((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этил)карбамата (**IXe**) в виде бледно-желтой густой жидкости. ЖХМС m/z найдено 578,70 $[M+H]^+$, ВУ=1,77 мин (Способ E). Бензил (2-((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этил)карбамат (**IXd**) также выделяют (320 мг).

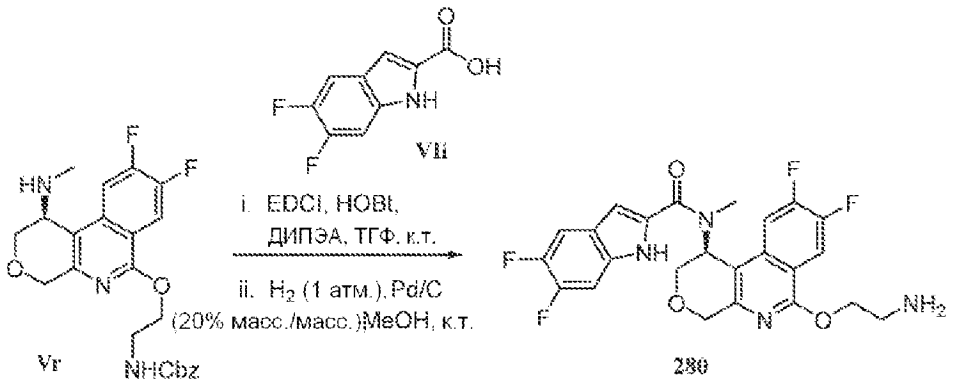
Бензил (S)-(2-((8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этил)карбамат (Vr)



К перемешиваемому раствору 400 мг (0,69 ммоль, 1 экв.) бензил (2-(((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этил)карбамата (**IXe**) в 4 мл ДХМ добавляют 2 мл ТФК при 0°C,

и реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь гасят 10% водн. $NaHCO_3$ и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают льдом-водой, сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и растворитель выпаривают, с получением 20 мг неочищенного (бензил (S)-(2-((8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этил)карбамата (**Vr**), который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС m/z найдено 444,32 $[MH]^+$, ВУ=2,02 мин (Способ E).

(S)-N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 280)

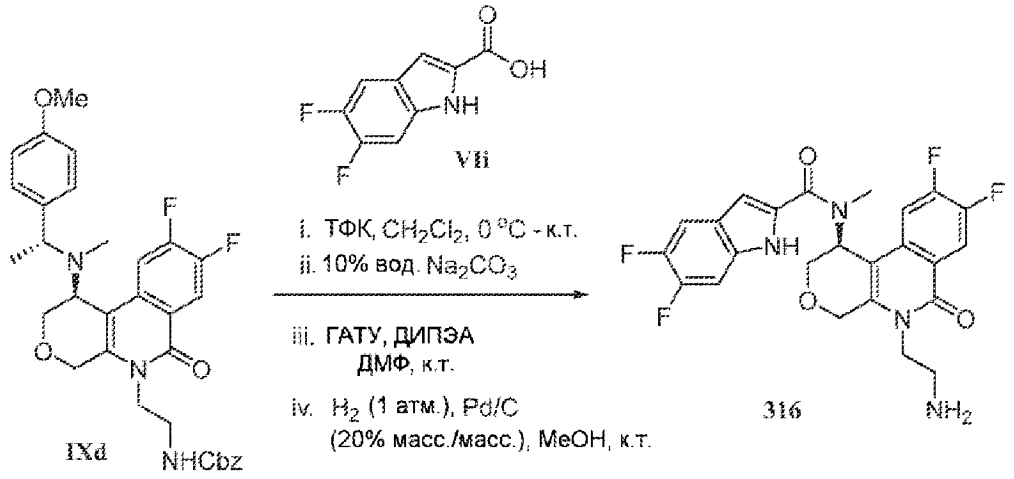


Стадия i. К перемешиваемому раствору 160 мг (0,45 ммоль, 1,2 экв.) 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**) в 2 мл ДМФ при комнатной температуре добавляют 0,24 мл (1,35 ммоль, 3 экв.) ДИПЭА, 172 мг (1,12 ммоль, 1,5 экв.) ГАТУ, затем 80 мг (0,22 ммоль, 1 экв.) бензил (S)-(2-((8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этил)карбамата (**Vr**). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (по ТСХ), реакционную смесь выливаю в ледяную воду (20 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Твердое вещество, образованное в реакции, собирают фильтрацией, промывают Et_2O (2×10 мл) и сушат в вакууме с получением 200 мг неочищенного бензил (S)-(2-((1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этил)карбамата, который используют непосредственно на следующей стадии. ЖХМС m/z найдено 621,21 $[M-H]^-$, ВУ=2,02 мин (Способ E).

Стадия ii. К перемешиваемому раствору 200 мг (0,32 ммоль, 1 экв.) бензил (S)-(2-((1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этил)карбамата (со **стадии i**) в 10 мл MeOH добавляют 100 мг (0,11 ммоль, 0,6 экв.) Pd/C и смесь перемешивают в течение 6 ч под водородом (1 атм.). После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь фильтруют через слой CELITE®, который затем промывают 10% ДМФ/MeOH (20 мл). Объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением 38 мг (32% выход) (S)-N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид. ЖХМС m/z найдено 489,2 $[M+H]^+$; ВУ=6,71 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400

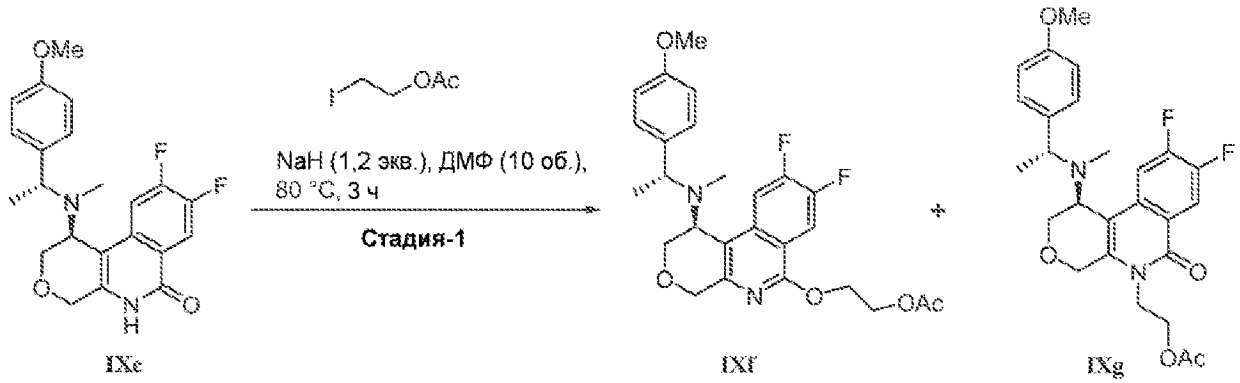
МГц, ДМСО-d_6) δ 11,93 (с, 1H), 8,35 (т, 1H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,41-7,37 (кв, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,82 (д, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,43-4,38 (м, 2H), 4,26 (д, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,09-2,99 (м, 7H).

((S)-N-(5-(2-Аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 316)



Энантиомерно чистый ((S)-N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого региоизомера бензил (2-((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этил)карбамата (**IXd**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). ЖХМС m/z найдено 489,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,56 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (шс, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,41 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,16 (д, 1H), 4,74 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,00-3,80 (м, 3H), 3,15 (с, 3H), 2,84 (т, 2H), 2,1 (шс, обм. Hs).

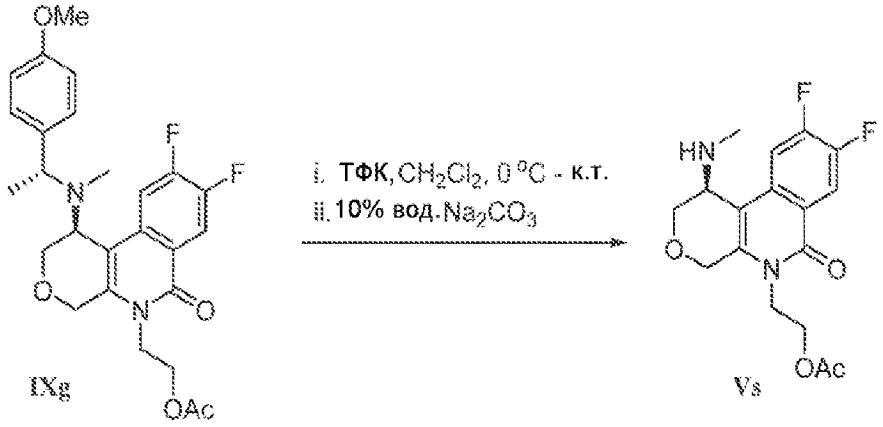
2-((S)-8,9-Дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этилацетат (IXg) и 2-(((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этилацетат (IXf)



К перемешиваемому раствору 600 мг (1,5 ммоль, 1 экв.) 8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она

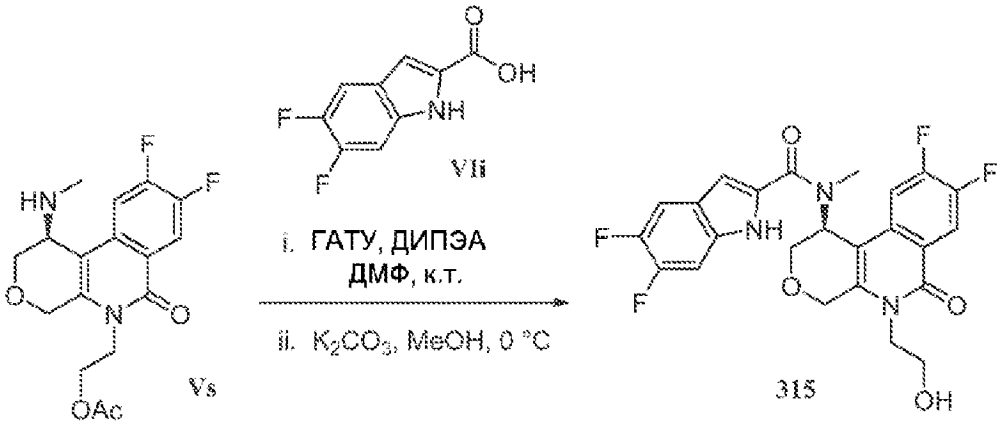
(**IXc**) в мл ДМФ добавляют 5 мг NaH (2,2 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Туда добавляют 642 мг 2-йодэтилацетата (3,0 ммоль, 2 экв.), и реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь охлаждают до кт, гасят льдом-водой и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают льдом-водой (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и растворитель выпаривают. Полученный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, 20% этилацетат в петролейном эфире в виде линейного градиента) с получением 130 мг (26% выход) 2-((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этилацетата (**IXg**), ЖХМС m/z найдено 487,3 $[M+H]^+$, ВУ=1,79 мин, и 150 мг (20% выход) 2-(((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этилацетата (**IXf**), ЖХМС m/z найдено 487,3 $[M+H]^+$, ВУ=1,87 мин (Способ E).

(S)-2-(8,9-Дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этилацетат (Vs)



Энантиомерно чистый (S)-2-(8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этилацетат (**Vs**) синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из 2-((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этилацетата (**IXg**). ЖХМС m/z найдено 352,9 $[MH]^+$, ВУ=1,09 мин (Способ E).

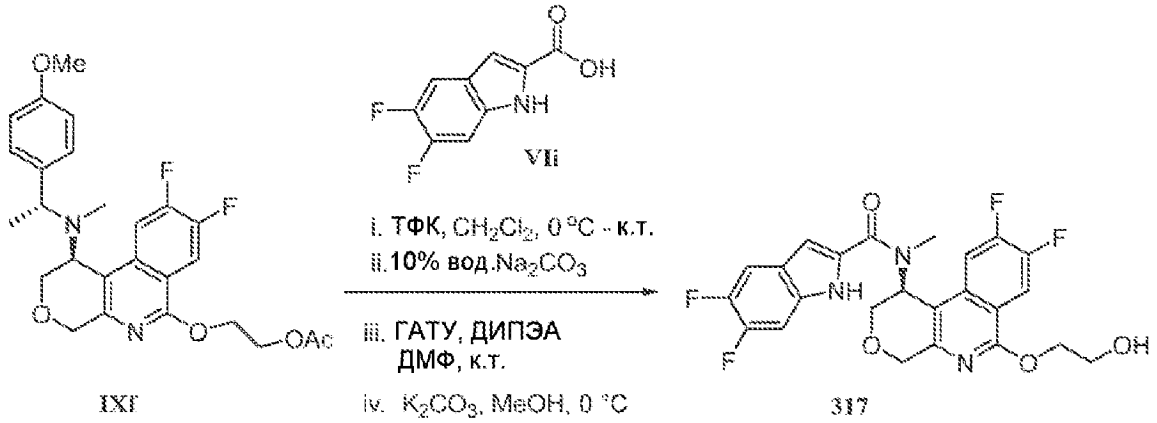
(S)-N-(8,9-Дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 315)



Стадия i. Энантиомерно чистый (S)-2-(1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этилацетат синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из (S)-2-(8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этилацетата (**Vs**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). ЖХМС m/z найдено 530,1 $[M-H]^-$, ВУ=1,09 мин (Способ E).

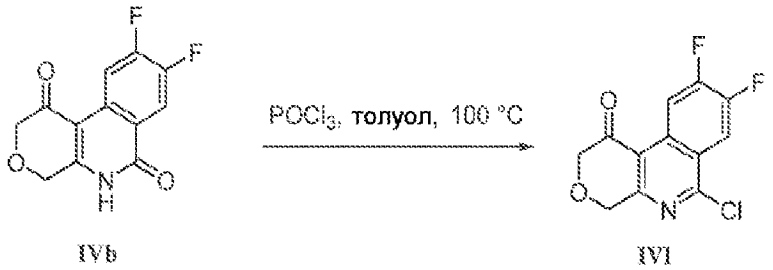
Стадия ii. К перемешиваемому раствору 65 мг (0,14 ммоль, 1 экв.) (S)-2-(1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,4,6-тетрагидро-5H-пирано[3,4-c]изохинолин-5-ил)этилацетата в 1 мл MeOH добавляют 41 мг K_2CO_3 (0,3 ммоль, 2 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь фильтруют и летучие вещества выпаривают. Очистка препаративной ВЭЖХ дает 22 мг (26% выход) (S)-N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида. ЖХМС m/z найдено 490,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,34 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,94 (с, 1H), 8,31 (т, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,39 (т, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,00 (т, 1H), 4,82 (д, 1H), 4,69 (д, 1H), 4,49-4,43 (м, 2H), 4,25 (д, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,85-3,81 (м, 2H), 3,09 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 317)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого региоизомера 2-(((S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)окси)этилацетата (**IXf**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). ЖХМС m/z найдено 490,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,88 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (с, 1H), 8,19 (т, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,18 (д, 1H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,73 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,06-3,92 (м, 3H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,14 (с, 3H).

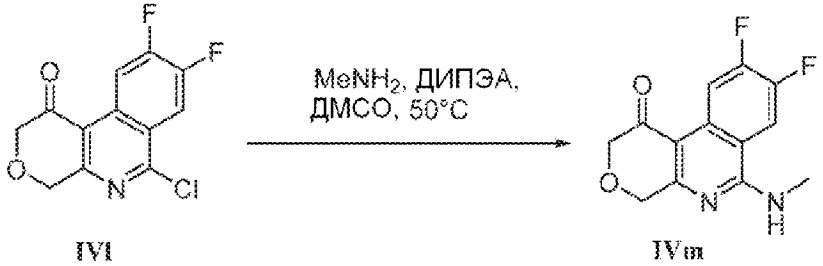
6-Хлор-8,9-дифтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1(4H)-он (IVl)



IVb IVl

В круголодонную колбу загружают 500 мг (1,9 ммоль, 1 экв.) 8,9-дифтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4H,5H)-диона (**IVb**) в 5 мл толуола. $POCl_3$ (1,3 мл, 4 экв.) добавляют в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при 110°C После завершения реакции (отслеживают по ТСХ и ЖХМС анализу), смесь подщелачивают насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Твердое вещество фильтруют, и фильтрат экстрагируют этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 480 мг 6-хлор-8,9-дифтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1(4H)-она в виде бледно-желтого твердого вещества, который берут на следующую стадию без очистки.

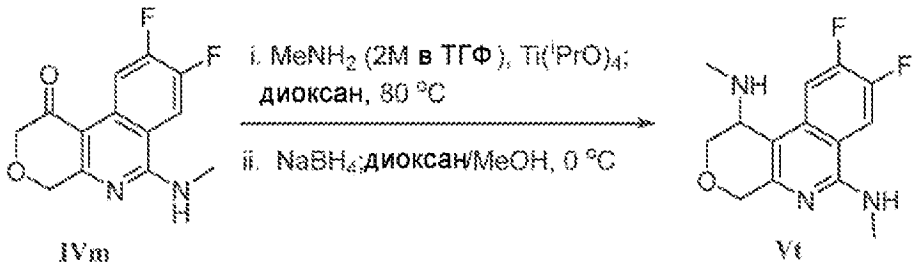
8,9-Дифтор-6-(метиламино)-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1(4H)-он (IVm)



IVl IVm

К раствору 400 мг (1,48 ммоль, 1 экв.) 6-хлор-8,9-дифтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1(4H)-она (**IVl**) в 4 мл ДМСО в герметично закрытой пробирке, добавляют 2,2 мл (4,46 ммоль, 3 экв.) метиламин в ТГФ (1 М) и ДИПЭА (0,5 мл), и смесь нагревают при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в ледяную воду (20 мл), затем экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с диэтиловым эфиром с получением 320 мг (81% выход) 8,9-дифтор-6-(метиламино)-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1(4H)-она в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 265,3 $[M+H]^+$.

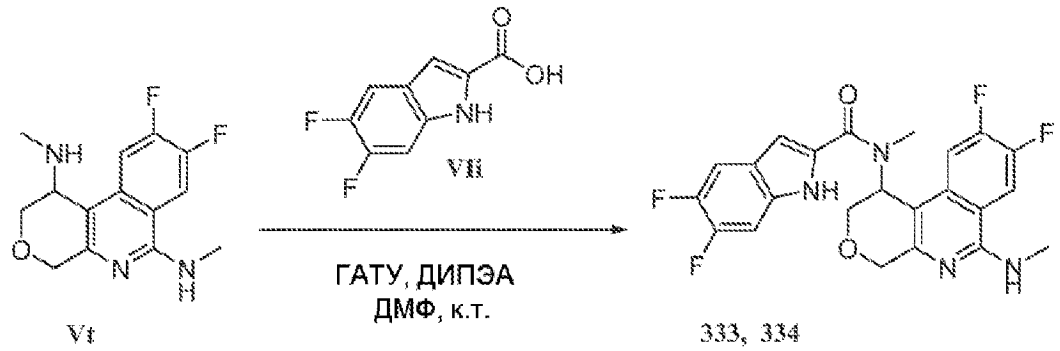
8,9-Дифтор-N1,N6-диметил-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6-диамин (Vt)



IVm Vt

8,9-Дифтор-N1,N6-диметил-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6-диамин синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из 8,9-дифтор-6-(метиламино)-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1(4H)-она (**IVm**) и метанамина. ЖХМС m/z найдено 280,2 $[M+H]^+$.

N-(8,9-Дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 333 и 334)



Vt 333, 334

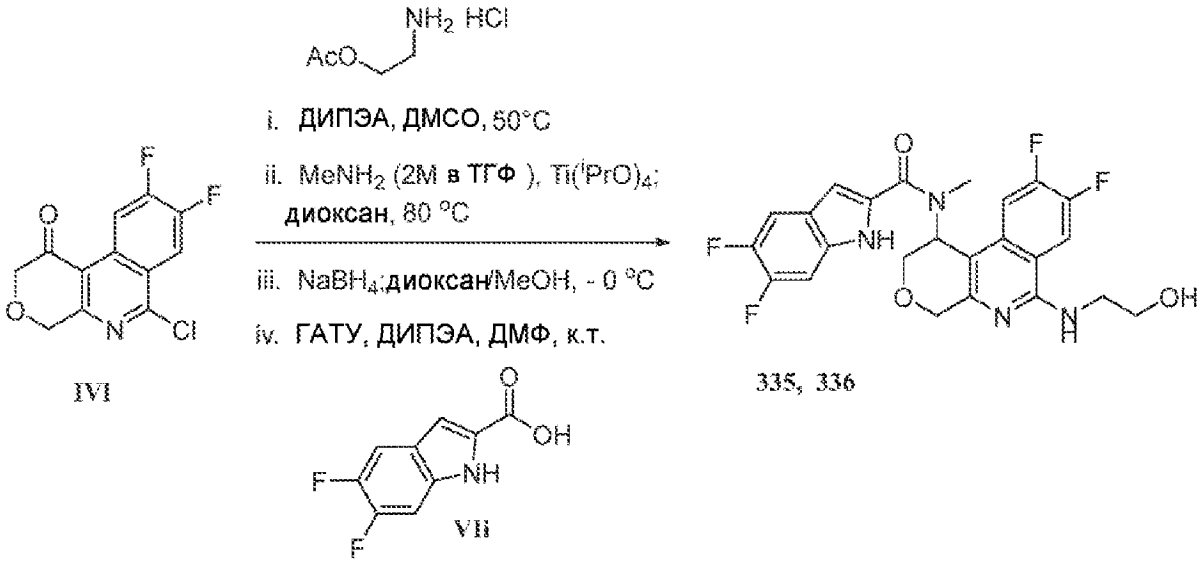
Рацемический N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-N1,N6-диметил-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6-диамина (**Vt**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (0,2% (7 М метанольный аммиак) в метаноле):CO_2-25:75. Колонка: Chiralpak-IC (30×250 мм) 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 333): ЖХМС: m/z найдено 459,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,50 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (шс, 1H), 8,37-8,31 (м, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,70 (д, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,96 (д, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,91 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 334): ЖХМС: m/z найдено 459,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,50 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (шс, 1H), 8,37-8,31 (м, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,70 (д, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,96 (д, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,38 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-

c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 335 и 336)

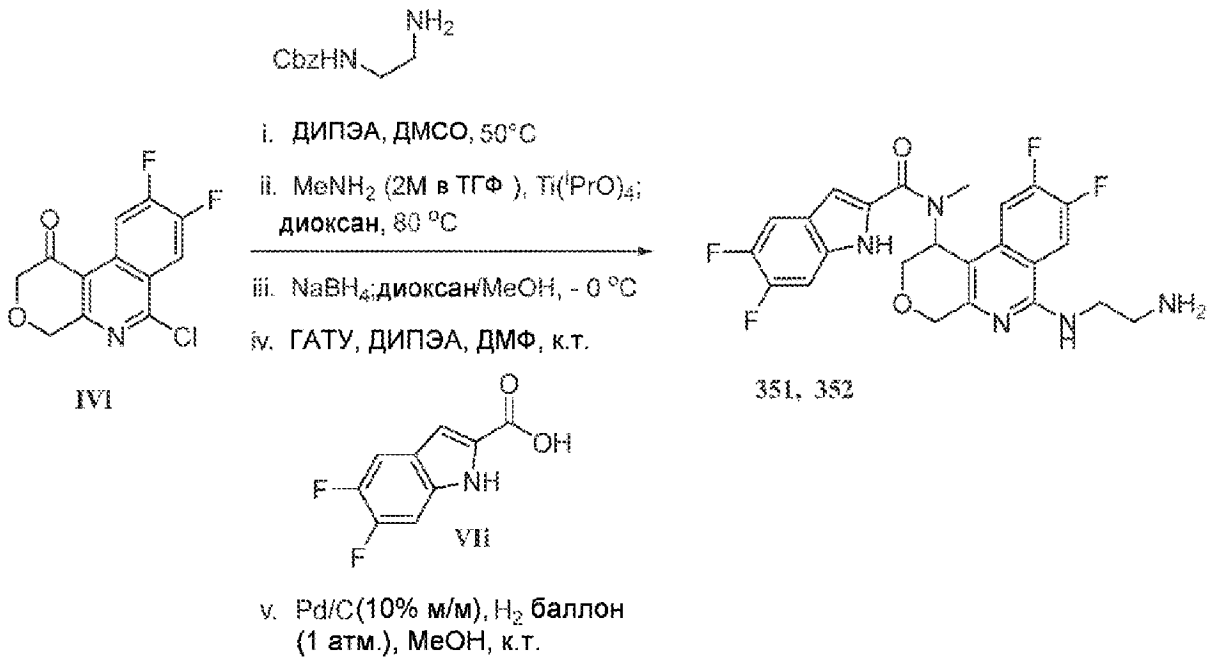


Рацемический N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из 6-хлор-8,9-дифтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1(4H)-она (**IVI**), гидрохлорида 2-аминоэтилацетата, метанамина и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (0,2% (7 М метанольный аммиак) в метаноле):CO_2-25:75. Колонка: ChiralpakIC-3 (30×250 мм), 5μ, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 335): ЖХМС: m/z найдено 489,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,46 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (шс, 1H), 8,46-8,41 (м, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,76 (шс, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,63-3,52 (м, 4H), 3,09 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,35 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 336): ЖХМС: m/z найдено 489,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,46 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (шс, 1H), 8,46-8,41 (м, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,76 (шс, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,63-3,52 (м, 4H), 3,09 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,62 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% MeOH, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(6-((2-Аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 351 и 352)



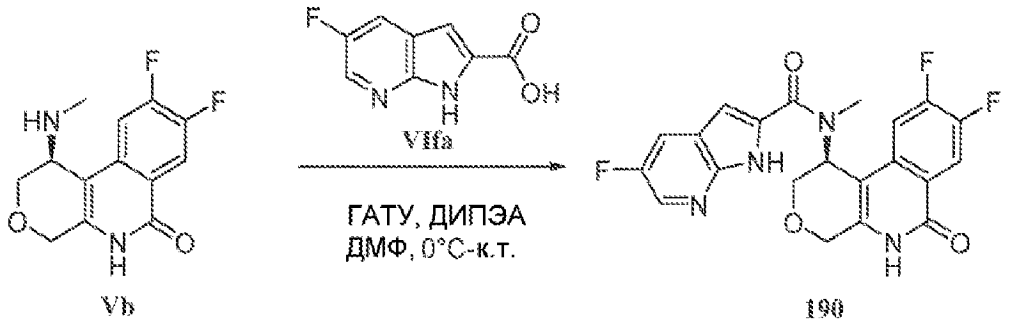
Рацемический бензил(2-((1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)амино)этил)карбамат синтезируют по аналогичной методике, описанной выше, из 6-хлор-8,9-дифтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1(4H)-он (**IVI**), бензил(2-аминоэтил)карбамата, метанамина и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). К перемешиваемому раствору 140 мг (0,19 ммоль, 1 экв.) неочищенного бензил(2-((1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6-ил)амино)этил)карбамата в 10 мл MeOH добавляют 50 мг (0,11 ммоль, 0,6 экв.) Pd/C и реакцию перемешивают в течение 6 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), смесь фильтруют через слой CELITE®, который затем промывают MeOH (30 мл). Объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 75 мг (32% выход) рацемического N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида. Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза Метанол:CO_2-25:75. Колонка: Chiralpak OX-3 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 351): ЖХМС: m/z найдено 488,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,50 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,78 (шс, 1H), 8,49-8,44 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 2H), 7,48-7,36 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,70-4,54 (м, 2H), 4,25-4,00 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,81 (т, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,32 мин, Колонка: Chiralpak OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 352): ЖХМС: m/z найдено 488,2 $[M+H]^+$, ВУ=3,50 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,78 (шс, 1H), 8,49-8,44 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 2H), 7,48-7,36 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,70-4,54 (м, 2H), 4,25-4,00 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,81 (т, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,45 мин, Колонка: Chiralpak OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость

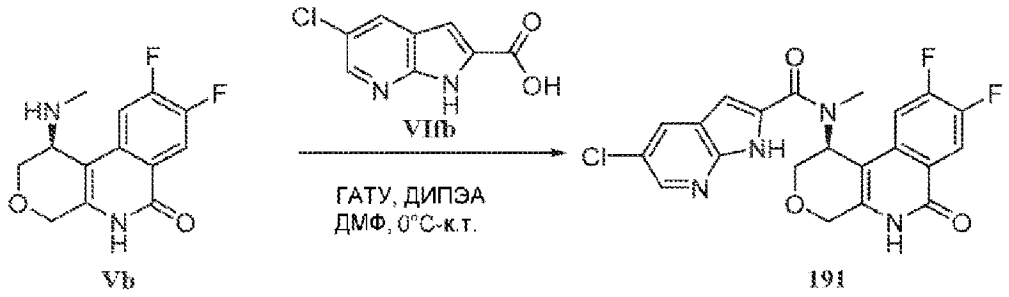
потока: 3,0 г/мин.

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 190)



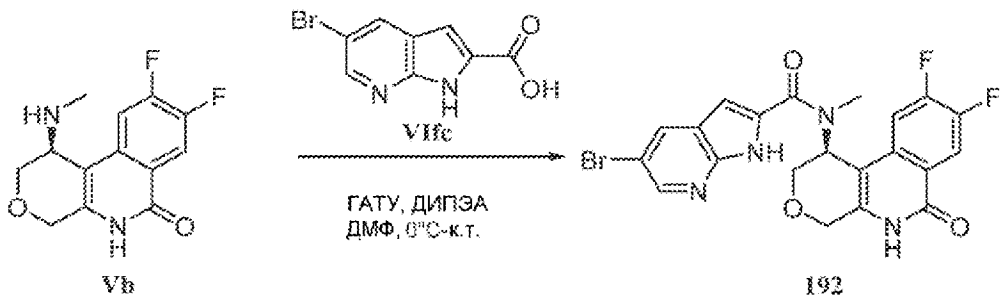
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfa**). ЖХМС m/z найдено 429,3 $[M+H]^+$; ВУ=2,23 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,58 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 8,39 (т, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,43 (дд, 1H), 6,84 (д, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,77 (д, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,08 (дд, 1H), 3,33 (с, 3H).

(S)-5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 191)



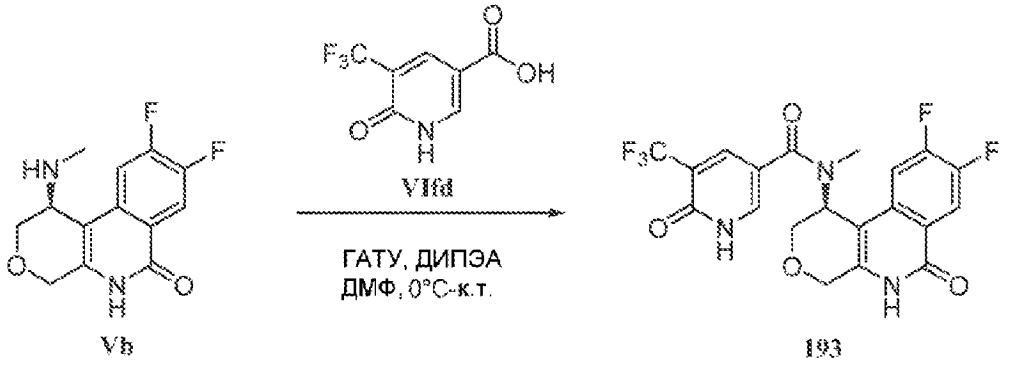
Энантиомерно чистый (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfb**). ЖХМС m/z найдено 445,3 $[M+H]^+$; ВУ=2,48 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,10 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,22 (дд, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,42 (дд, 1H), 6,81 (д, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,74 (д, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,08 (дд, 1H), 3,32 (с, 3H).

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 192)



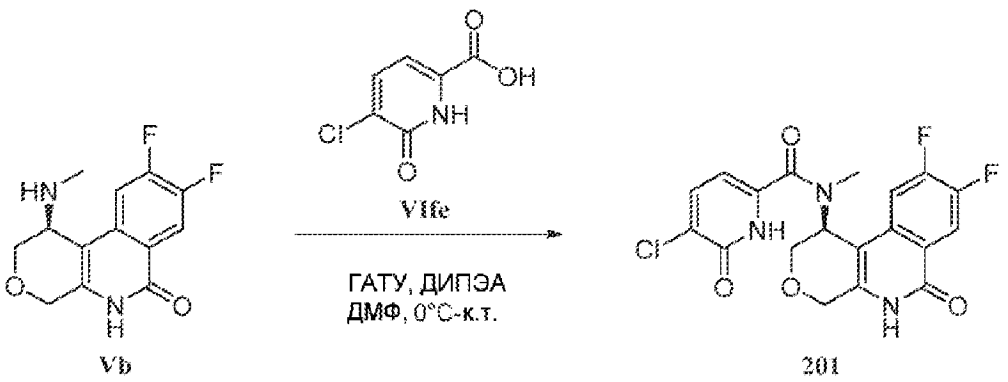
Энантиомерно чистый (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfc**). ЖХМС m/z найдено 489,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,55 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,76 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,23 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,78 (д, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,08 (дд, 1H), 3,32 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (Соединение 193)



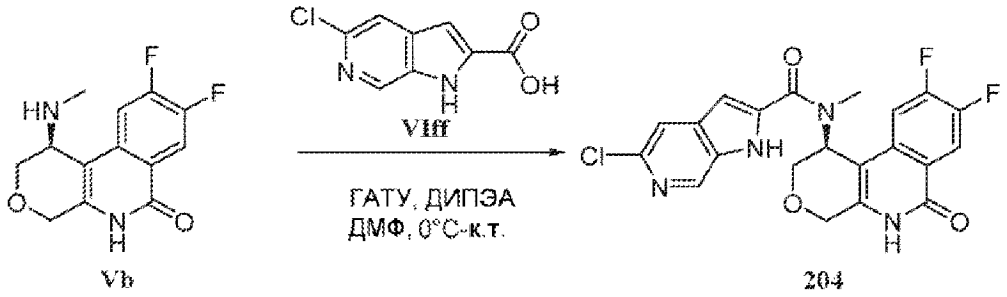
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 6-оксо-5-(трифторметил)-1H-пиридин-3-карбоновой кислоты (**VIfd**). ЖХМС m/z найдено 456,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,97 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,61 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,47 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 3,93 (дд, 1H), 2,84 (с, 3H).

(S)-5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (Соединение 201)



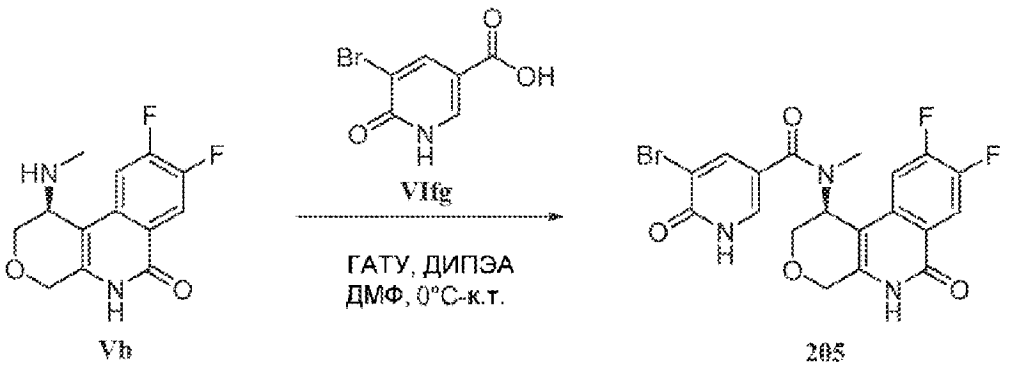
Энантиомерно чистый (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-хлор-6-оксо-1H-пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfe**). ЖХМС m/z найдено 422,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,82 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,77 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,80-7,69 (м, 1H), 7,39 (дд, 1H), 6,30-6,13 (м, 1H), 5,59-5,46 (м, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,32-4,23 (м, 1H), 3,93 (д, 1H), 2,72 (с, 3H).

(S)-5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 204)



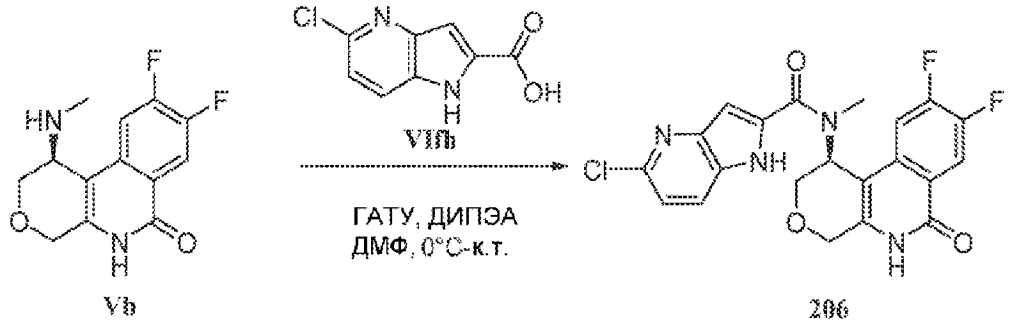
Энантиомерно чистый (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIff**). ЖХМС m/z найдено 445,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,25 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,42 (с, 1H), 11,74 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 3,09 (с, 3H).

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (Соединение 205)



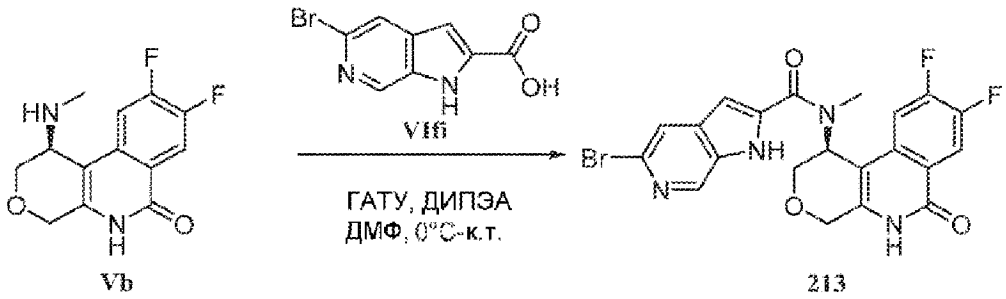
Энантиомерно чистый (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-бром-6-оксо-1H-пиридин-3-карбоновой кислоты (**VIfg**). ЖХМС m/z найдено 466,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,86 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,44 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 3,95 (дд, 1H), 2,85 (с, 3H).

(S)-5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 206)



Энантиомерно чистый (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-хлор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfh**). ЖХМС m/z найдено 445,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,45 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,24 (с, 1H), 11,76 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,76 (д, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 3,15 (с, 3H).

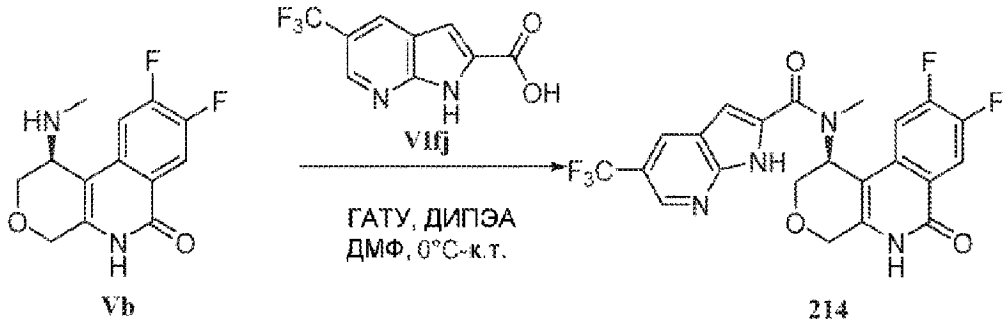
(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 213)



Vb 213

Энантиомерно чистый (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-бром-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfi**). ЖХМС m/z найдено 489,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,47 мин (Способ D; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,44 (с, 1H), 11,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,23-8,02 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,43 (дд, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,11 (с, 3H).

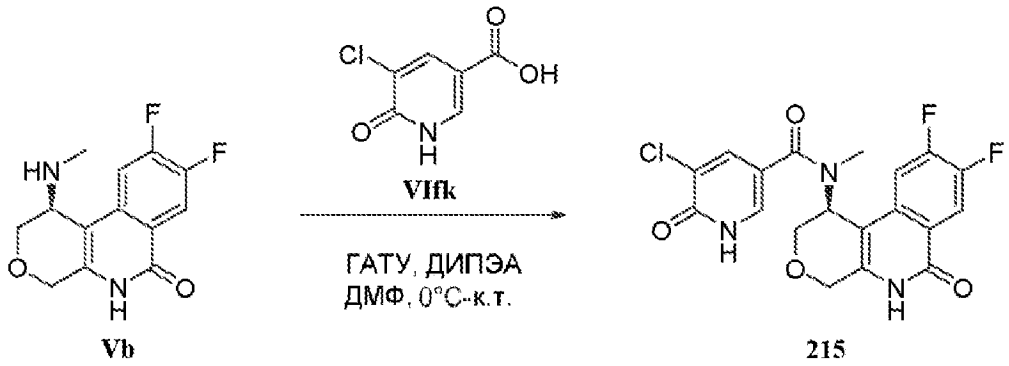
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 214)



Vb 214

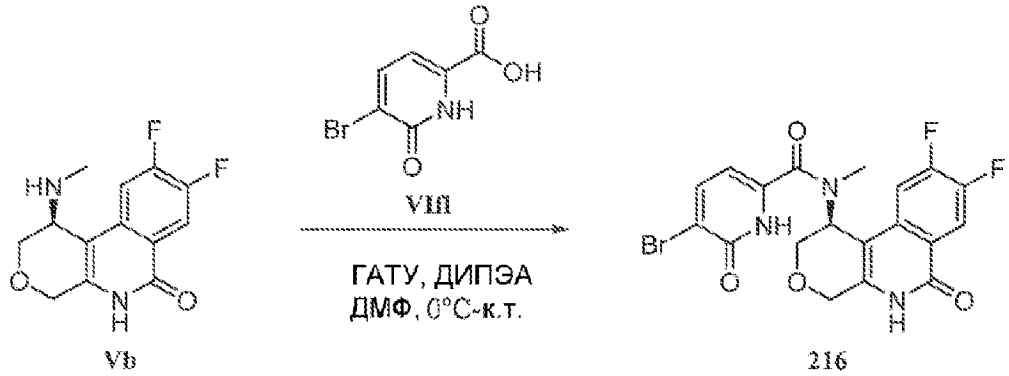
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfj**). ЖХМС m/z найдено 479,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,70 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,87 (с, 1H), 11,77 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,08 (с, 3H).

(S)-5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (Соединение 215)



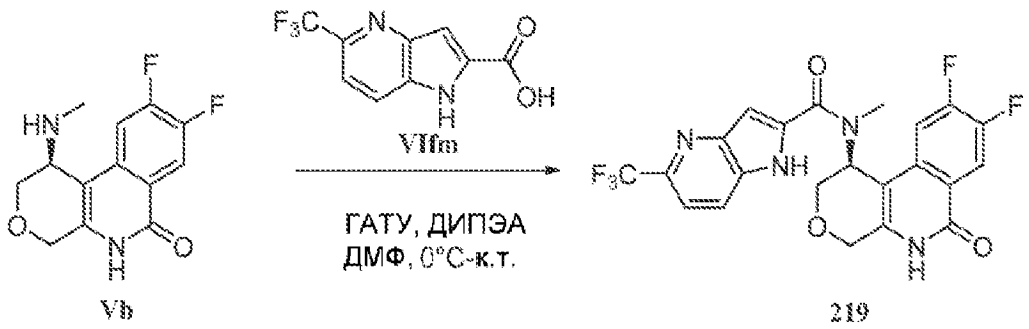
Энантиомерно чистый (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-хлор-6-оксо-1H-пиридин-3-карбоновой кислоты (**VIfk**). ЖХМС m/z найдено 422,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,80 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,49 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 8,17-8,06 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,51-7,40 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 3,96 (дд, 1H), 2,85 (с, 3H).

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (Соединение 216)



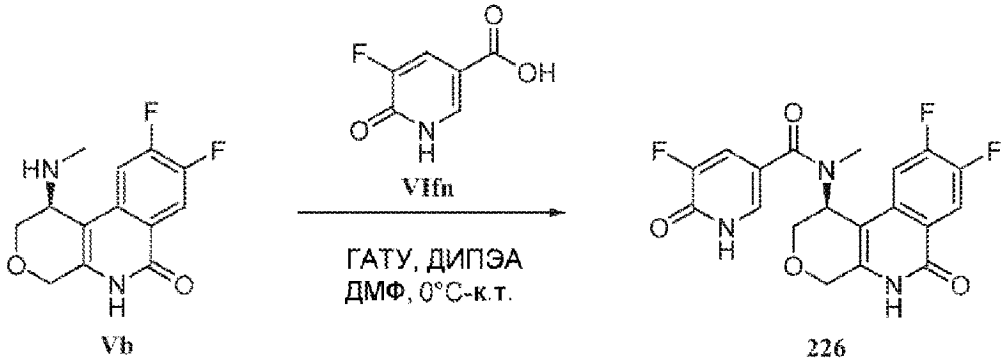
Энантиомерно чистый (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-хлор-6-оксо-1H-пиридин-3-карбоновой кислоты (**VIfl**). ЖХМС m/z найдено 466,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,06 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,75 (с, 1H), 11,72 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 8,03-7,90 (м, 1H), 7,41 (дд, 1H), 6,22-6,08 (м, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 3,95 (д, 1H), 2,74 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 219)



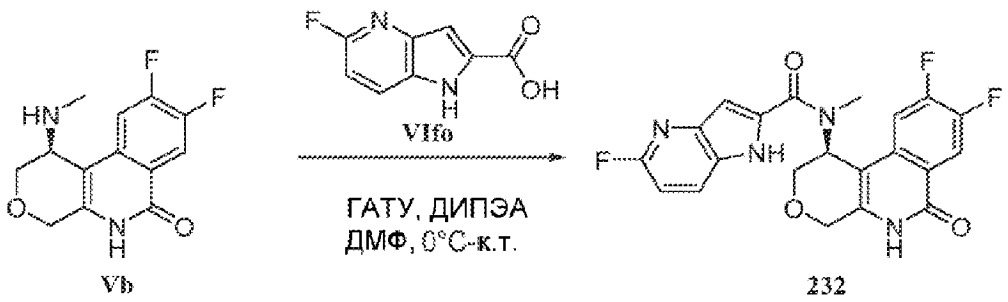
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfm**). ЖХМС m/z найдено 479,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,80 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,44 (с, 1H), 11,77 (с, 1H), 8,14 (дд, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,06 (дд, 1H), 3,17 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (Соединение 226)



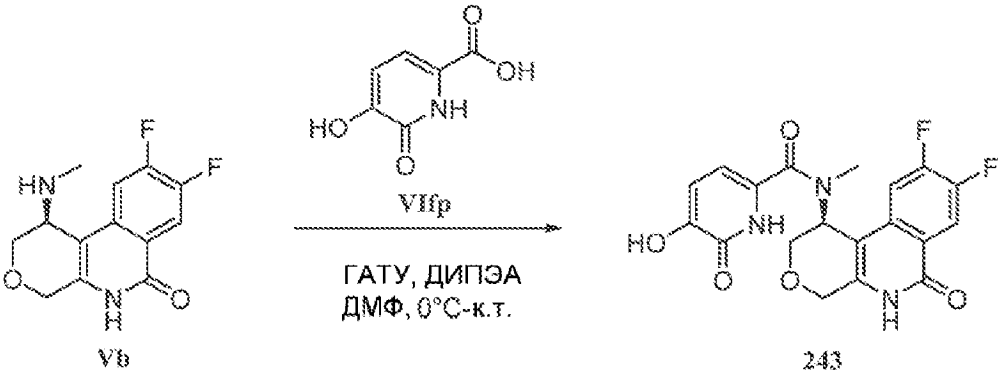
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-фтор-6-оксо-1H-пиридин-3-карбоновой кислоты (**VIfn**). ЖХМС m/z найдено 406,3 $[M+H]^+$; ВУ=1,90 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,45 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,54 (д, 2H), 7,43 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 2,85 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 232)



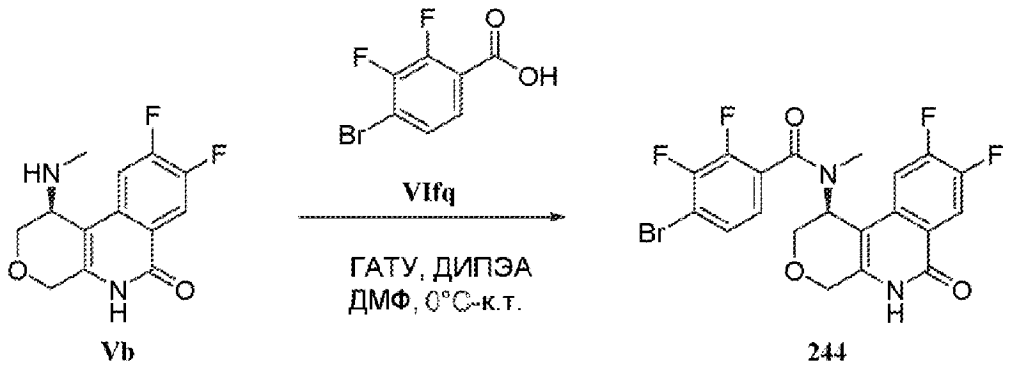
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfo**). ЖХМС m/z найдено 429,3 $[M+H]^+$; ВУ=2,89 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,98 (т, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,02-6,95 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 3,14 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-гидрокси-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (Соединение 243)



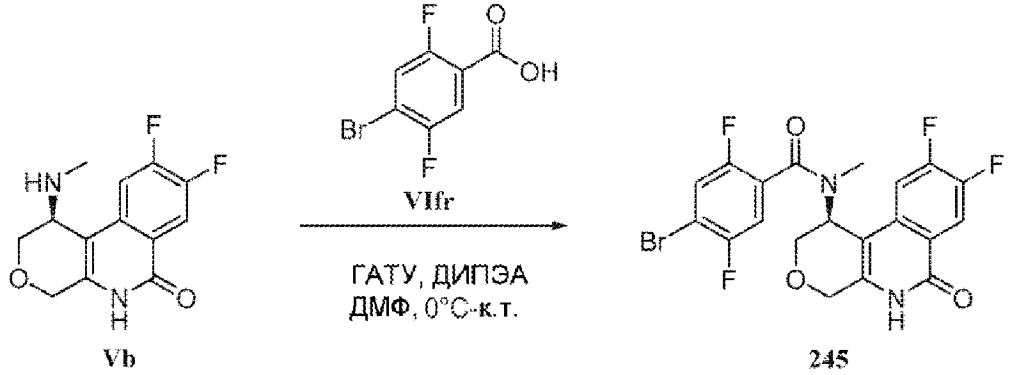
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-гидрокси-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfp**). ЖХМС m/z найдено 404,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,51 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,50-7,34 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 3,95 (д, 1H), 2,78 (с, 3H).

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид (Соединение 244)



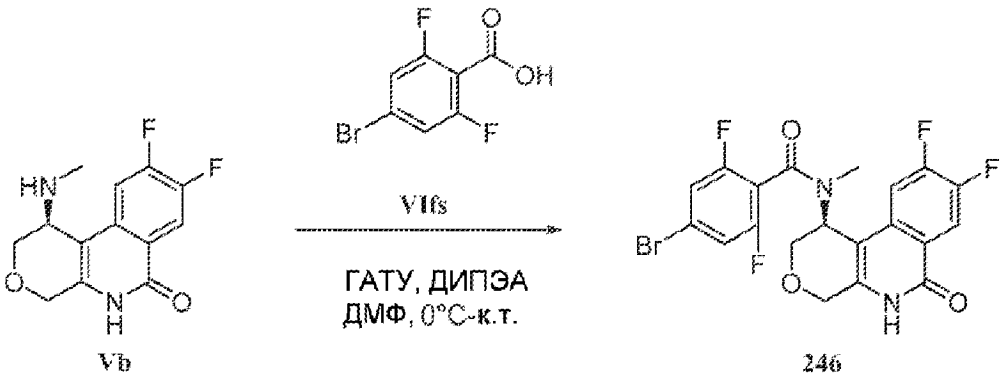
Энантиомерно чистый (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 4-бром-2,3-дифторбензойной кислоты (**VIfq**). ЖХМС m/z найдено 485,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,56 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 2,67 (с, 3H).

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид (Соединение 245)



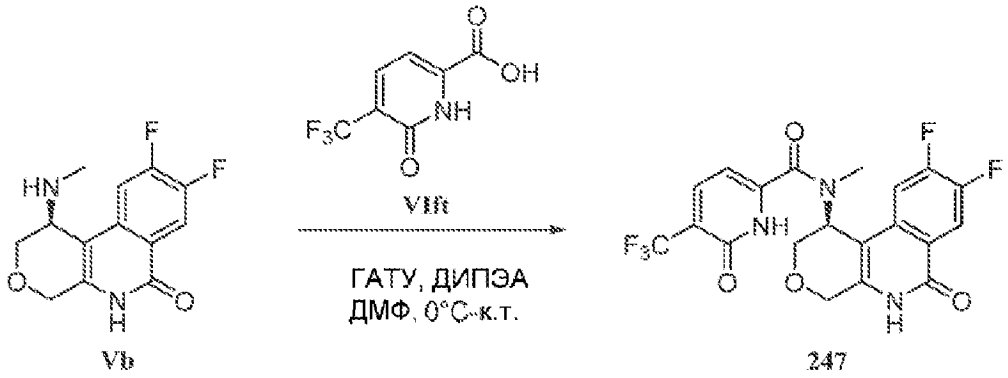
Энантиомерно чистый (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 4-бром-2,5-дифтор-бензойной кислоты (**VIfr**). ЖХМС m/z найдено 485,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,56 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,38 (дд, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,02 (дд, 1H), 2,65 (с, 3H).

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид (Соединение 246)



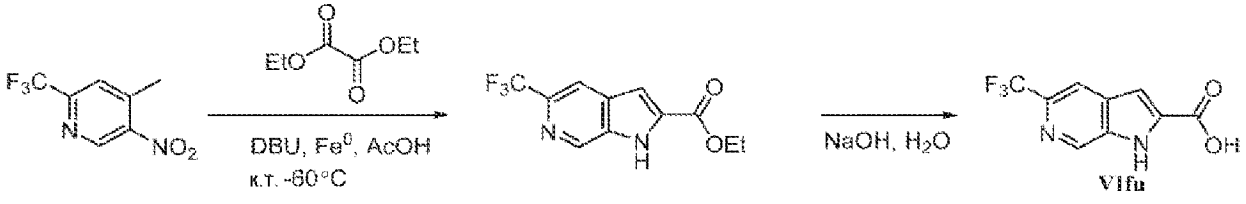
Энантиомерно чистый (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 4-бром-2,6-дифтор-бензойной кислоты (**VIfs**). ЖХМС m/z найдено 485,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,55 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,75 (с, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,72-7,62 (м, 2H), 7,33 (дд, 1H), 5,68-5,63 (м, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,10-4,05 (м, 2H), 2,73-2,63 (м, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (Соединение 247)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 6-оксо-5-(трифторметил)-1H-пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIft**). ЖХМС m/z найдено 456,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,92 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,03 (с, 1H), 11,74 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,46-7,36 (м, 1H), 6,31 (д, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 3,95 (д, 1H), 2,74 (с, 3H).

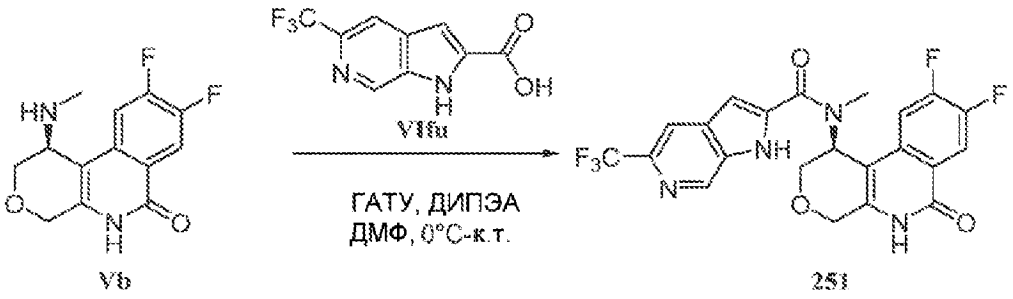
5-(Трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновая кислота (VIfu)



Стадия i. Смесь 4-метил-5-нитро-2-(трифторметил)пиридина (0,22 г, 1,1 ммоль) и диэтилоксалата (0,65 мл, 4,8 ммоль) перемешивают при комнатной температуре, затем DBU (0,38 мл, 2,6 ммоль) добавляют по каплям. Полученную темную красно-фиолетовую смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь выпаривают при пониженном давлении. Смесь разбавляют AcOH (10 мл) и нагревают до 60°C под азотом затем порошок железа (0,12 г, 2,1 ммоль) добавляют энергично перемешиваемому раствору. Реакционную смесь нагревают при 70°C под азотом в течение ночи. Суспензию охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (50 мл). Твердое вещество фильтруют, промывают водой (2×25 мл) и частично сушат отсасыванием. Твердое вещество помещают в EtOAc (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют через слой CELITE®. Фильтрат выпаривают при пониженном давлении с получением этил 5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксилата (0,24 г, 87% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 259,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,00 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,93 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,40 (кв, 2H), 1,36 (т, 3H).

Стадия ii. Суспензию этил 5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксилата (0,24 г, 0,93 ммоль) в водн. растворе NaOH (1M, 4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до 5°C и подкисляют водн. раствором HCl (1M, ~5 мл). Смесь перемешивают в течение 10 минут затем экстрагируют EtOAc (50 мл). Слои отделяют. Органический слой сушат над Na_2SO_4, фильтруют и выпаривают затем подвергают высокому вакууму в течение 1 ч с получением 5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfu**) (0,21 г, 97% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 231,1 $[M+H]^+$; ВУ=0,97 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,72 (с, 1H), 12,80 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,29 (д, 1H).

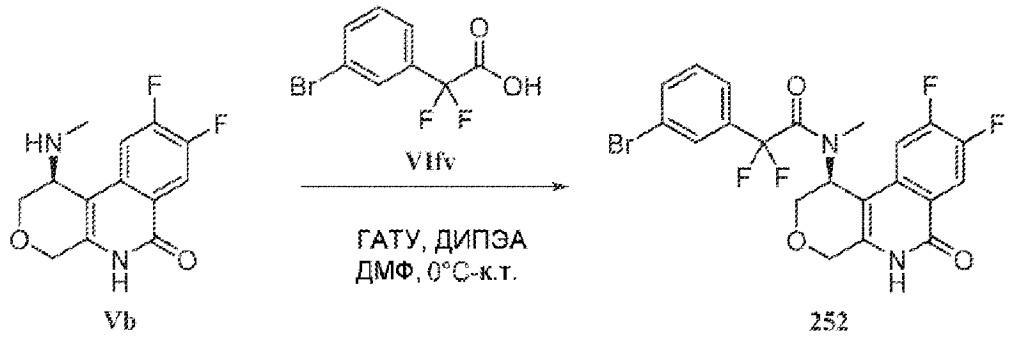
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 251)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfu**). ЖХМС m/z

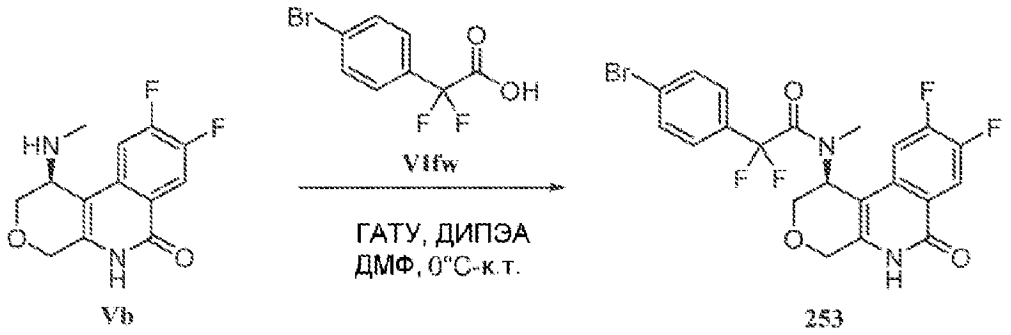
найдено 479,3 $[M+H]^+$; ВУ=3,61 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,75 (с, 1H), 11,77 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,21-8,09 (м, 2H), 7,46 (дд, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,07 (дд, 1H), 3,14 (с, 3H).

(S)-2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид (Соединение 252)



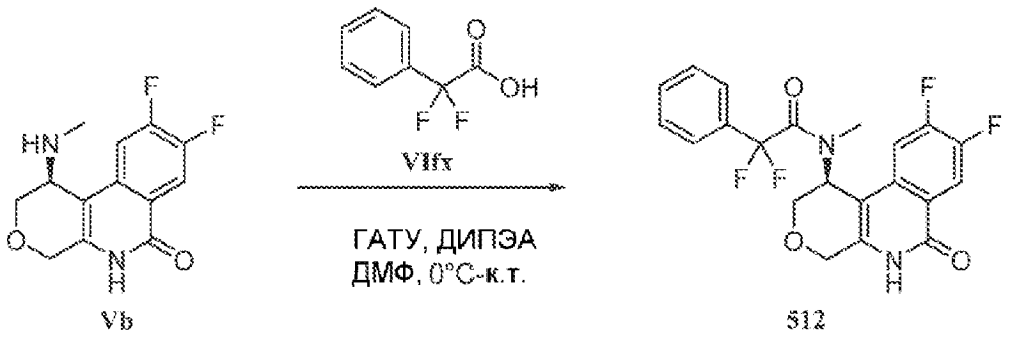
Энантиомерно чистый (S)-2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 2-(3-бромфенил)-2,2-дифтор-уксусной кислоты (**VIfv**). ЖХМС m/z найдено 499,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,03 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,12 (дд, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,55 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,13 (д, 1H), 3,98 (дд, 1H), 2,69 (с, 3H).

(S)-2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид (Соединение 253)



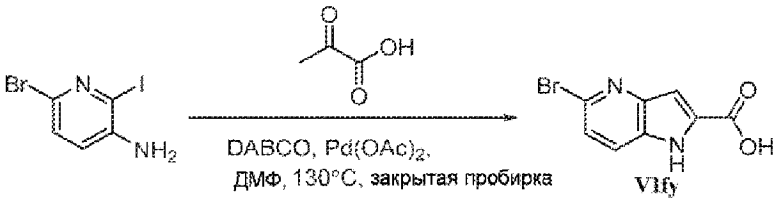
Энантиомерно чистый (S)-2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 2-(4-бромфенил)-2,2-дифтор-уксусной кислоты (**VIfw**). ЖХМС m/z найдено 499,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,02 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,76 (д, 2H), 7,55 (д, 2H), 7,04 (дд, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,12 (д, 1H), 3,98 (дд, 1H), 2,67 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид (Соединение 512)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 2,2-дифтор-2-фенилуксусной кислоты (**VIfx**). ЖХМС m/z найдено 421,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,17 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,09 (т, 1H), 7,62-7,50 (м, 5H), 7,09 (дд, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,53 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,98 (дд, 1H), 2,68 (с, 3H).

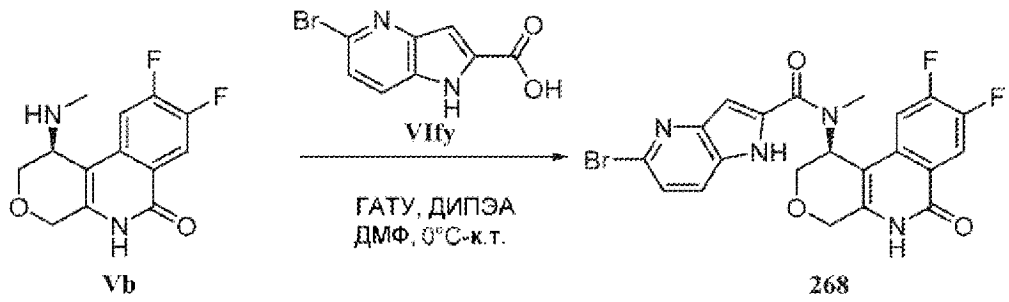
5-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота (VIfy)



Стадия i. В сухую большую микроволновую пробирку с лопастной мешалкой загружают 6-бром-2-йод-пиридин-3-амин (0,50 г, 1,7 ммоль), DABCO (0,56 г, 5,0 ммоль), 2-оксопропановую кислоту (0,44 г, 5,0 ммоль) и сухой ДМФ (10 мл). Смесь перемешивают и продувают азотом в течение 15 минут затем добавляют $Pd(OAc)_2$ (376 мг, 1,67 ммоль) и продувание продолжают в течение 10 минут. Пробирку герметично закрывают и нагревают при 130°C в реакционном блоке за противоударной стенкой в течение 4 часов, затем охлаждают до комнатной температуры. Наблюдают повышение давления газа, и его осторожно спускают через иглу, направленную от химика, за противоударной стенкой. ДМФ выпаривают при пониженном давлении. Остаток помещают в EtOAc (100 мл) и экстрагируют водным раствором NaOH (2N, 2×50 мл). Объединенную водную фазу экстрагируют EtOAc (50 мл). Водный слой охлаждают до 0-5°C и подкисляют водн. раствором HCl (2N, 105 мл) до pH 3-4. Кислую водную смесь экстрагируют EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщ. водн. раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4, фильтруют через CELITE® и выпаривают при пониженном давлении с получением 5-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfy**) (0,19 г, 47% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 241,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,07 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,53 (с, 1H), 12,33 (с, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,13 (дд, 1H).

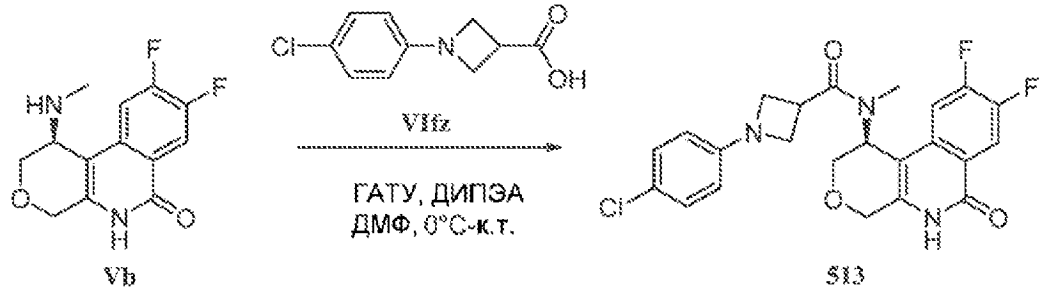
(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид (Соединение

268)



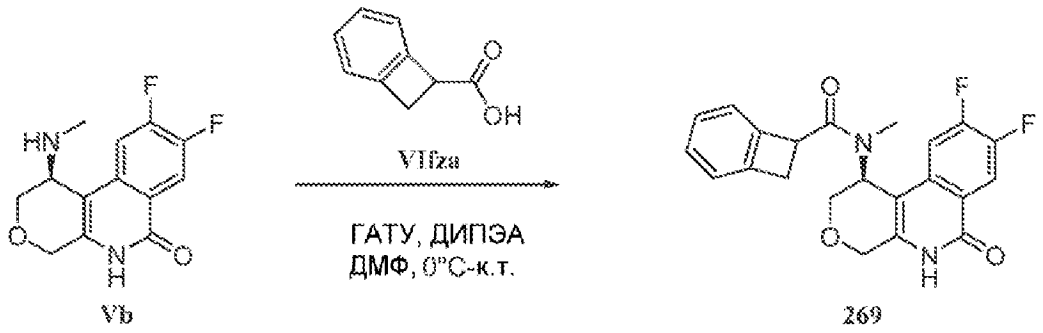
Энантиомерно чистый (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfy**). ЖХМС m/z найдено 489,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,95 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,24 (с, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 3,15 (с, 3H).

(S)-1-(4-Хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид (Соединение 513)



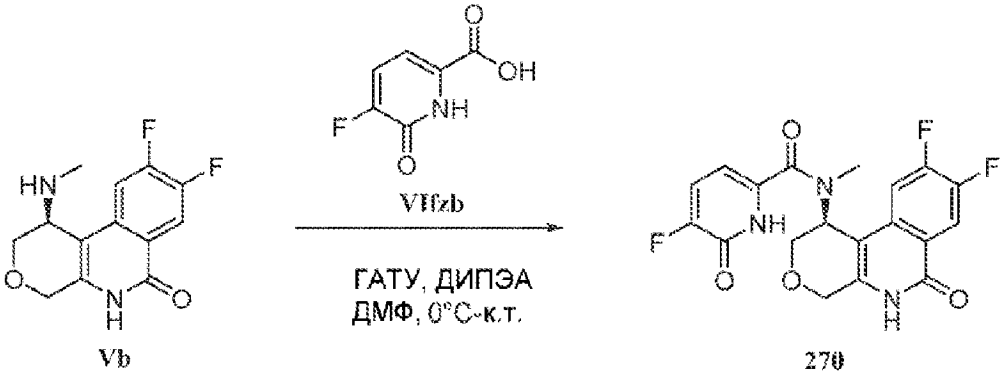
Энантиомерно чистый (S)-1-(4-хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 1-(4-хлорфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты (**VIfz**). ЖХМС m/z найдено 460,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,13 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,28-7,18 (м, 3H), 6,50-6,44 (м, 2H), 5,56 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,13-3,87 (м, 6H), 3,78 (т, 1H), 2,72 (с, 3H).

N-((S)-8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид (Соединение 269)



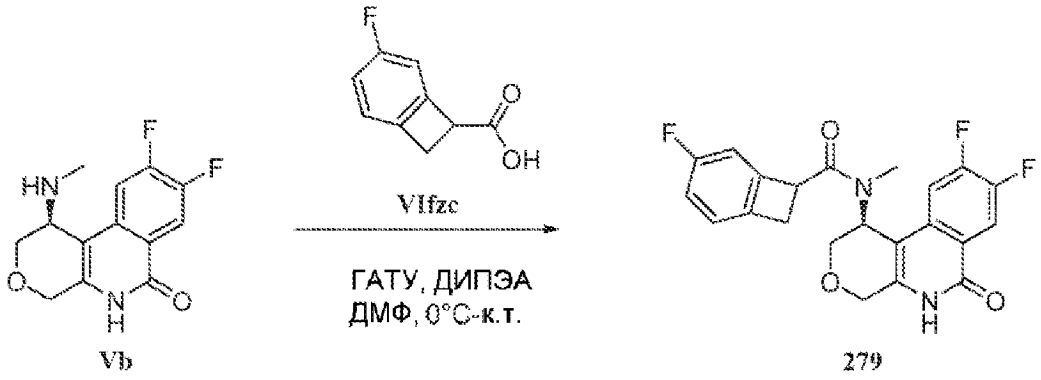
Диастереомерную смесь N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамида синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и бицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триен-7-карбоновой кислоты (**VIfza**). ЖХМС m/z найдено 397,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,05 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,65 (с, 1H), 8,16-8,06 (м, 1H), 7,27-6,88 (м, 5H), 5,57-5,50 (м, 1H), 4,76-4,68 (м, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,08-3,90 (м, 2H), 3,59-3,21 (м, 2H), 3,01-2,94 (м, 3H).

N-[(1S)-8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-1-ил]-5-фтор-N-метил-6-оксо-1H-пиридин-2-карбоксамид (Соединение 270)



Энантиомерно чистый N-[(1S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-1-ил]-5-фтор-N-метил-6-оксо-1H-пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-фтор-6-оксо-1H-пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzb**) (*полученной как описано в* Bioorganic & Medicinal Chemistry (2009), 17(16), 6106-6122.). ЖХМС m/z найдено 406,3 $[M+H]^+$; ВУ=3,30 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,75 (с, 1H), 11,72 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 3,96 (д, 1H), 2,74 (с, 3H).

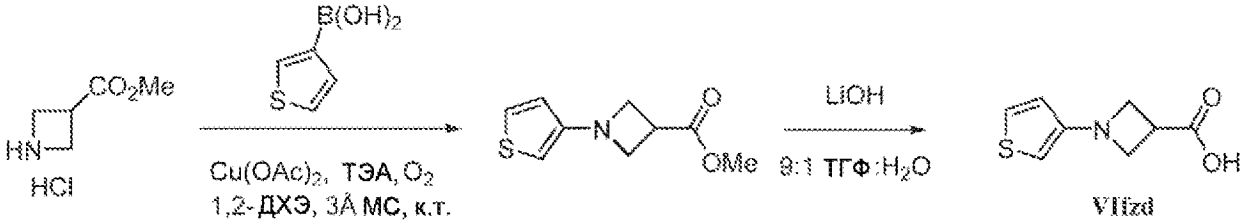
N-((S)-8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид (Соединение 279)



Vb 279

Диастереомерную смесь N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамида синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 4-фторбицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триен-7-карбоновой кислоты (**VIfzc**). ЖХМС m/z найдено 415,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,15 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,23-6,77 (м, 4H), 5,57-5,47 (м, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 3,52-3,06 (м, 2H), 4,64-4,57 (м, 1H), 4,48-4,41 (м, 1H), 4,09-3,98 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 1H), 2,97-2,90 (м, 3H).

1-(Тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоновая кислота (VIfzd)



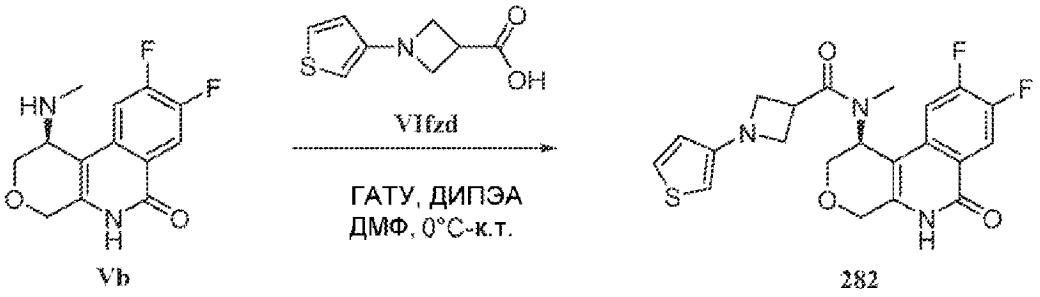
VIfzd

Стадия i. Смесь гидрохлорида метил азетидин-3-карбоксилата (250,0 мг, 1,7 ммоль), 3-триенилбороновой кислоты (253,0 мг, 2,0 ммоль), ацетата меди(II) (449,0 мг, 2,5 ммоль), ТЭА (1,2 мл, 8,3 ммоль) и активированных 3Å МС в сухом 1,2-ДХЭ (30 мл) дегазируют в вакууме. Реакцию помещают в атмосферу кислорода (через баллон) и темно-синюю смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через слой CELITE®, и фильтровальную лепешку промывают CH_2Cl_2 (50 мл). Зеленый фильтрат выпаривают до твердого вещества и очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-50% EtOAc/гексан). Желаемые фракции собирают и выпаривают с получением метил 1-(3-тиенил)азетидин-3-карбоксилата (57,6 мг, 18% выход) в виде рыжевато-коричневого масла. ЖХМС m/z найдено 198,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,37 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19 (дд, 1H), 6,58-6,51 (м, 1H), 5,98-5,93 (м, 1H), 4,07-3,96 (м, 4H), 3,74 (с, 3H), 3,59-3,50 (м, 1H).

Стадия ii. В 1 драхмовую пробирку, к перемешиваемой смеси метил 1-(3-тиенил)азетидин-3-карбоксилата (57,6 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ-MeOH (9:1, 1 мл) добавляют LiOH (8,4 мг, 0,35 ммоль). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривают досуха с получением 1-(3-тиенил)азетидин-3-карбоновой кислоты (**VIfzd**) (53,5 мг, >100% выход), в виде литиевой соли, в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 184,1 $[M+H]^+$;

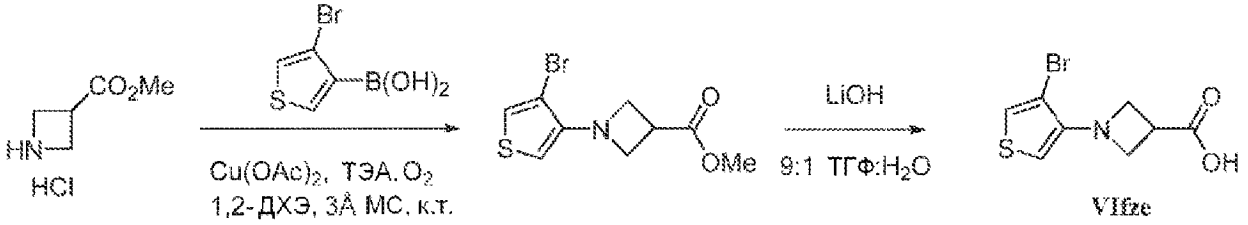
ВУ=1,20 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,31 (дд, 1H), 6,52 (дд, 1H), 5,90 (дд, 1H), 3,75 (дд, 3H), 3,68 (т, 3H), 2,98 (tt, 1H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид (Соединение 282)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 1-(3-тиенил)азетидин-3-карбоновой кислоты (**VIfzd**). ЖХМС m/z найдено 432,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,05 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,24 (дд, 1H), 6,63-6,59 (м, 1H), 6,11-6,07 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,05-3,84 (м, 6H), 3,72 (т, 1H), 2,70 (с, 3H).

1-(4-бромтиофен-3-ил)азетидин-3-карбоновая кислота (VIfze)

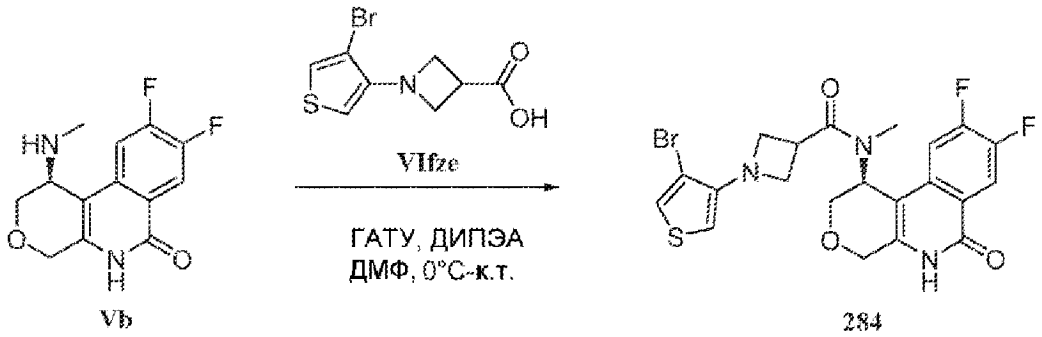


Стадия i. Смесь гидрохлорида метил азетидин-3-карбоксилата (1,00 г, 6,6 ммоль), (4-бром-3-тиенил)бороновой кислоты (1,64 г, 7,92 ммоль), ацетата меди(II) (1,80 г, 9,90 ммоль), ТЭА (4,60 мл, 33,0 ммоль) и 3Å МС в сухом 1,2-ДХЭ (30 мл) дегазируют в вакууме. Реакцию помещают в атмосферу кислорода (через баллон) и темно-синюю смесь перемешивают при комнатной температуре в течение выходных. Сине-зеленую суспензию фильтруют через слой CELITE®, и фильтровальную лепешку промывают CH_2Cl_2. Зеленый фильтрат выпаривают и очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-50% EtOAc/гексан). Желаемые фракции собирают и выпаривают при пониженном давлении с получением метил 1-(4-бром-3-тиенил)азетидин-3-карбоксилата (66,8 мг, 4% выход) в виде рыжевато-коричневого масла. ЖХМС m/z найдено 276,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,93 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18-7,12 (м, 1H), 6,13-6,05 (м, 1H), 4,23-4,17 (м, 2H), 4,07-4,01 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,58-3,48 (м, 1H).

Стадия ii. В 1-драхмовой пробирке, к перемешиваемой смеси метил 1-(4-бром-3-тиенил)азетидин-3-карбоксилата (66,8 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ-MeOH (9:1, 1 мл) добавляют LiOH (7,0 мг , 0,3 ммоль). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в

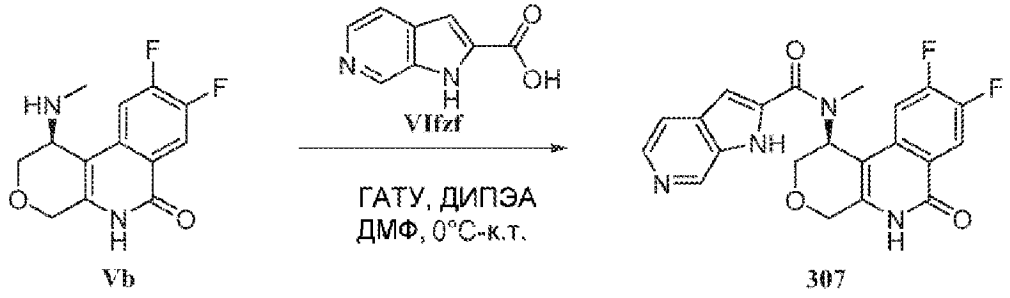
течение ночи. Реакционную смесь выпаривают досуха с получением 1-(4-бром-3-тиенил)азетидин-3-карбоновой кислоты (**VIfze**) (63,4 мг, >100% выход) в виде литиевой соли, в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 262,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,20 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,49 (д, 1H), 6,23 (д, 1H), 3,89 (дд, 3H), 3,77 (т, 3H), 2,93 (tt, 1H).

(S)-1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид (Соединение 284)



Энантиомерно чистый (S)-1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 1-(4-бром-3-тиенил)азетидин-3-карбоновой кислоты (**VIfze**). ЖХМС m/z найдено 510,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,42 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,15-8,07 (м, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,25 (дд, 1H), 6,45 (дд, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,18-4,08 (м, 2H), 4,07-3,97 (м, 2H), 3,96-3,79 (м, 3H), 2,71 (с, 3H).

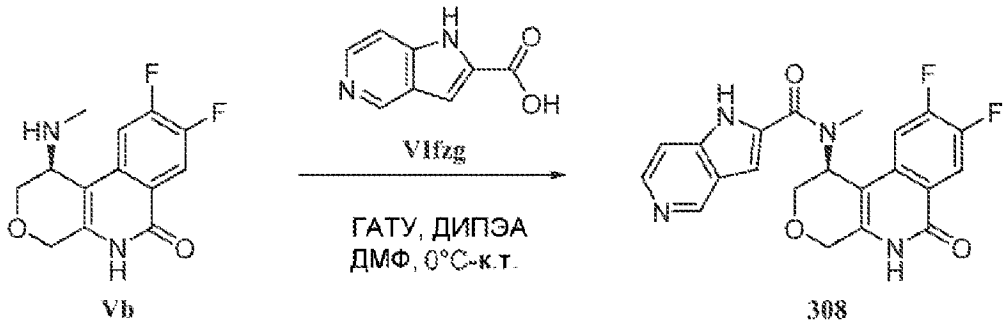
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 307)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzf**). ЖХМС m/z найдено 411,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,24 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,23 (с, 1H), 11,76 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,18-8,09 (м, 2H), 7,59 (д, 1H), 7,44 (дд, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,14 (с, 3H).

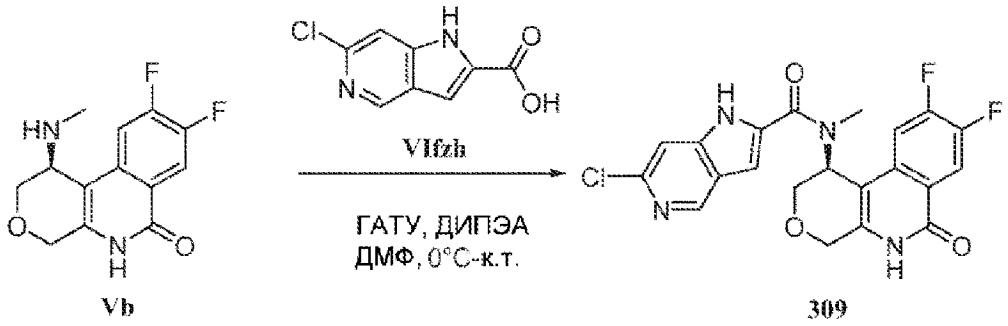
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-

N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 308)



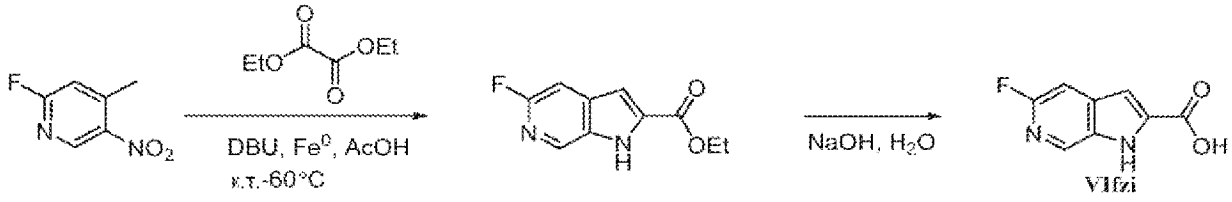
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzg**). ЖХМС m/z найдено 411,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,22 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 11,76 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,05 (дд, 1H), 3,17 (с, 3H).

(S)-6-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 309)



Энантиомерно чистый (S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 6-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzh**). ЖХМС m/z найдено 445,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,87 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,29 (с, 1H), 11,76 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 3,16 (с, 3H).

5-Фтор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновая кислота (VIfzi)

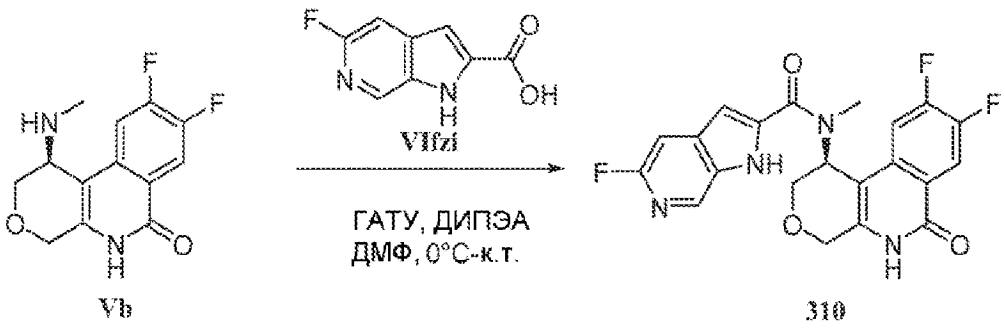


Стадия i. К раствору 2-фтор-4-метил-5-нитропиридина (1,0 г, 6,4 ммоль) и диэтилоксалата (2,2 мл, 16,0 ммоль) при комнатной температуре добавляют по каплям DBU (1,1 мл, 7,1 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляют EtOAc (50 мл) затем смесью AcOH (1 мл) и воды (20 мл). Слои отделяют и водный слой экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывают водой (20 мл) и насыщ. раствором NaCl (20 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Восстановленное масло очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0%-40% EtOAc/Гексан). Желаемые фракции собирают и выпаривают при пониженном давлении с получением этил 3-(2-фтор-5-нитропиридин-4-ил)-2-оксопропаноата (0,42 г) в виде вишнево-красного твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 255,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,75 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,91 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 6,72 (д, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,31 (кв, 2H), 1,30 (т, 3H).

Стадия ii. Вишнево-красное твердое вещество (0,42 г) выше растворяют в AcOH (10 мл) и нагревают до 60°C под азотом, затем добавляют порошок железа (0,72 г, 12,8 ммоль). Смесь нагревают при 70°C под азотом. Через 2 часа, смесь охлаждают до комнатной температуры затем разбавляют водой (25 мл). Полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой и частично сушат отсасыванием. Твердое вещество суспендируют в MeOH (20 мл), обрабатывают ультразвуком в течение 1 минуты, затем фильтруют через слой CELITE®. Фильтрат выпаривают при пониженном давлении с получением этил 5-фтор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксилата (0,31 г, 22% выход) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 209,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,57 мин (Способ C); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,51 (с, 1H), 8,48-8,43 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 4,38 (кв, 2H), 1,35 (т, 4H).

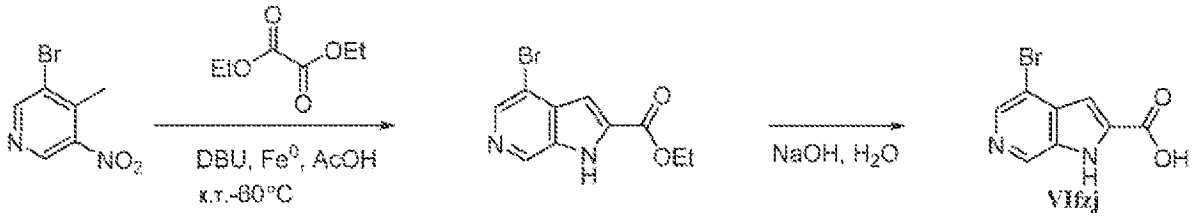
Стадия iii. Суспензию этил 5-фтор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксилата (150 мг, 0,72 ммоль) в водн. растворе NaOH (1M, 3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов с получением раствора. Реакционную смесь охлаждают до 5°C и подкисляют в водн. раствором HCl (1M, ~4 мл). Смесь перемешивают в течение 10 минут, затем фильтруют, промывают водой и частично сушат отсасыванием. Твердое вещество сушат в высоком вакууме в течение ночи с получением 5-фтор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzi**) (129,6 мг, 99%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 181,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,88 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,63 (с, 1H), 12,38 (с, 1H), 8,44-8,40 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 310)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-фтор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzi**). ЖХМС m/z найдено 429,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,03 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,32 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,05 (дд, 1H), 3,11 (с, 3H).

4-бром-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновая кислота (VIfzj)

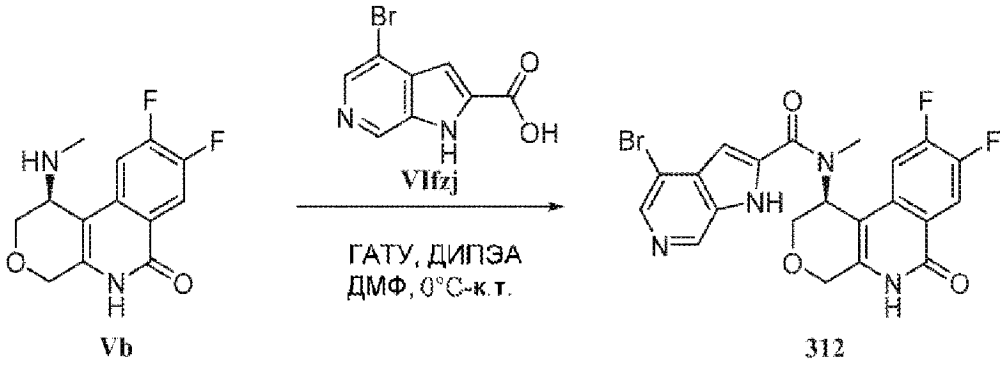


Стадия i. К раствору 3-бром-4-метил-5-нитропиридина (1,0 г, 4,6 ммоль) и диэтилоксалата (2,9 мл, 21 ммоль) при комнатной температуре добавляют по каплям DBU (0,76 мл, 5,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре под азотом в течение ночи. Реакционную смесь выпаривают при 70°C на водяной бане при пониженном давлении. Остаток растворяют в AcOH (10 мл) и нагревают до 60°C затем добавляют порошок железа (0,51 г, 9,2 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивают под азотом и нагревают при 70°C. Через 2 часа, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой 30 мл и полученный осадок фильтруют и промывают водой и частично сушат отсасыванием. Твердое вещество суспендируют в MeOH, обрабатывают ультразвуком в течение 1 минуты, затем фильтруют через слой CELITE®, фильтровальную лепешку промывают MeOH. Фильтрат выпаривают с получением этил 4-бром-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксилата (0,60 г, 46% выход) в виде темного красно-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 269,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,23 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,88 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,07 (д, 1H), 4,39 (кв, 2H), 1,36 (т, 3H).

Стадия ii. Суспензию этил 4-бром-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксилата (150 мг, 0,56 ммоль) в водн. растворе NaOH (1M, 3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К суспензии добавляют дополнительный водный раствор NaOH (1M, 1 мл) и MeOH (1 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в

течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждают до 5°C и подкисляют в водн. раствором HCl (1M, ~5 мл). Смесь перемешивают в течение 10 минут затем экстрагируют EtOAc (50 мл). Слои отделяют. Органический слой сушат над Na_2SO_4, фильтруют и выпаривают затем подвергают высокому вакууму в течение 1 часа с получением 4-бром-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzj**) (134 мг, 100% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 241,0 $[M+H]^+$; ВУ=1,01 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,74 (с, 1H), 12,77 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,02 (д, 1H).

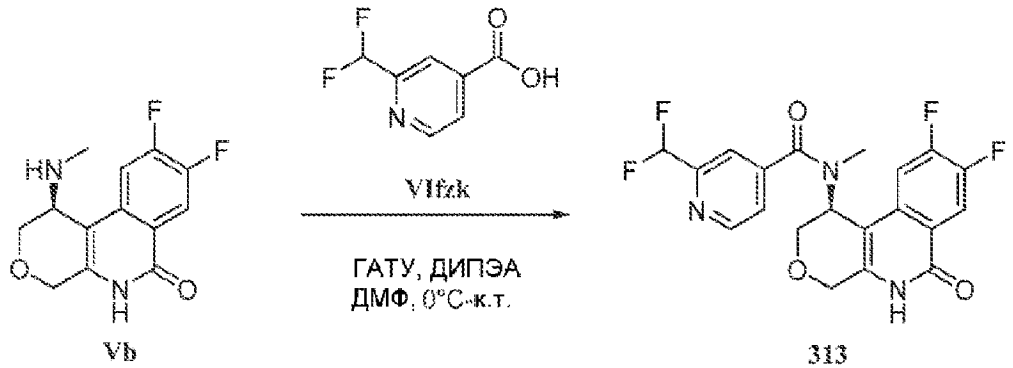
(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 312)



Vb 312

Энантиомерно чистый (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 4-бром-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzj**). ЖХМС m/z найдено 489,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,53 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,66 (с, 1H), 11,76 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,13 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид (Соединение 313)

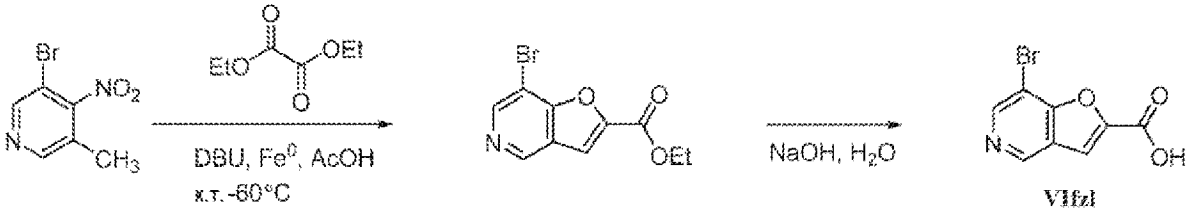


Vb 313

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид синтезируют по методике,

аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 2-(дифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (**VIfzk**). ЖХМС m/z найдено 422,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,97 мин (Способ D); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1Н), 8,79 (д, 1Н), 8,18-8,11 (м, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,48 (дд, 1Н), 7,02 (т, 1Н), 5,68 (с, 1Н), 4,59 (д, 1Н), 4,47 (д, 1Н), 4,36 (д, 1Н), 4,07-3,96 (м, 1Н), 2,68 (с, 3Н).

7-бромфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоновая кислота (VIfzl)

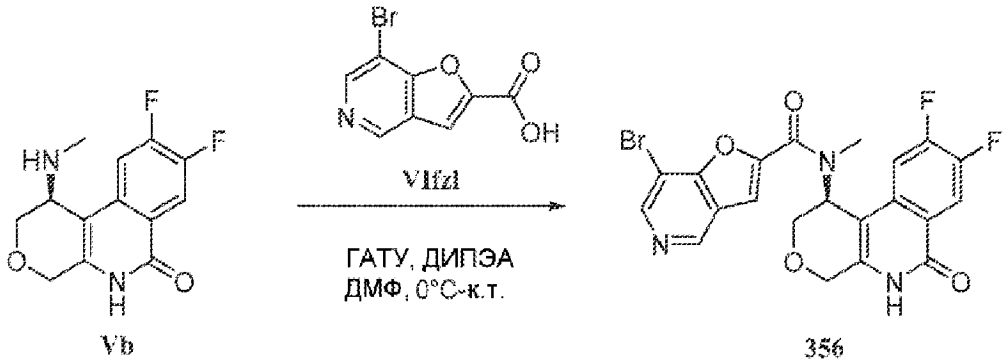


Стадия i. К раствору 3-бром-5-метил-4-нитропиридина (0,50 г, 2,3 ммоль) и диэтилоксалата (1,44 мл, 10,6 ммоль) при комнатной температуре добавляют по каплям DBU (0,38 мл, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре под азотом в течение 48 часов. Смесь нагревают при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Остаток растворяют в AcOH (10 мл) и нагревают до 60°C затем добавляют порошок железа (0,26 г, 4,6 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивают под азотом и нагревают при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой 30 мл и полученный осадок фильтруют, промывают водой и частично сушат отсасыванием. Неочищенное красно-коричневое твердое вещество не содержит желаемую массу продукта; однако, кислый водный слой содержит делаемую массу. Водный слой выпаривают при пониженном давлении с получением темно-коричневой вязкой смолы. Смолу разделяют между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл), затем осторожно подщелачивают водным раствором K_2CO_3 (1 М) до pH 9. Водный слой экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (2×50 мл), затем насыщ. раствором NaCl (15 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают SiO_2 хроматографией с нормальной фазой (0-100% EtOAc/Гексан). Желаемые фракции собирают и выпаривают с получением этил 7-бромфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксилата (26,7 мг, 4% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 269,9 $[M+H]^+$; ВУ=2,72 мин (Способ C); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,94 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 4,48 (кв, 2Н), 1,45 (т, 3Н).

Стадия ii. В 1-драхмовую пробирку с лопастной мешалкой загружают этил 7-бромфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксилат (26,7 мг, 0,10 ммоль), MeOH (0,5 мл) и раствор NaOH (1 М, 0,5 мл, 5 экв.) и смесь энергично перемешивают. Через 4 часа, pH смеси доводят раствором HCl (1М, 0,6 мл). Полученный осадок фильтруют и промывают водой. Твердое вещество подвергают азеотропной перегонке с MeOH (2×10 мл) с получением 7-бромфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzl**) (16,7 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества. Восстановленный продукт применяют без дальнейшей очистки.

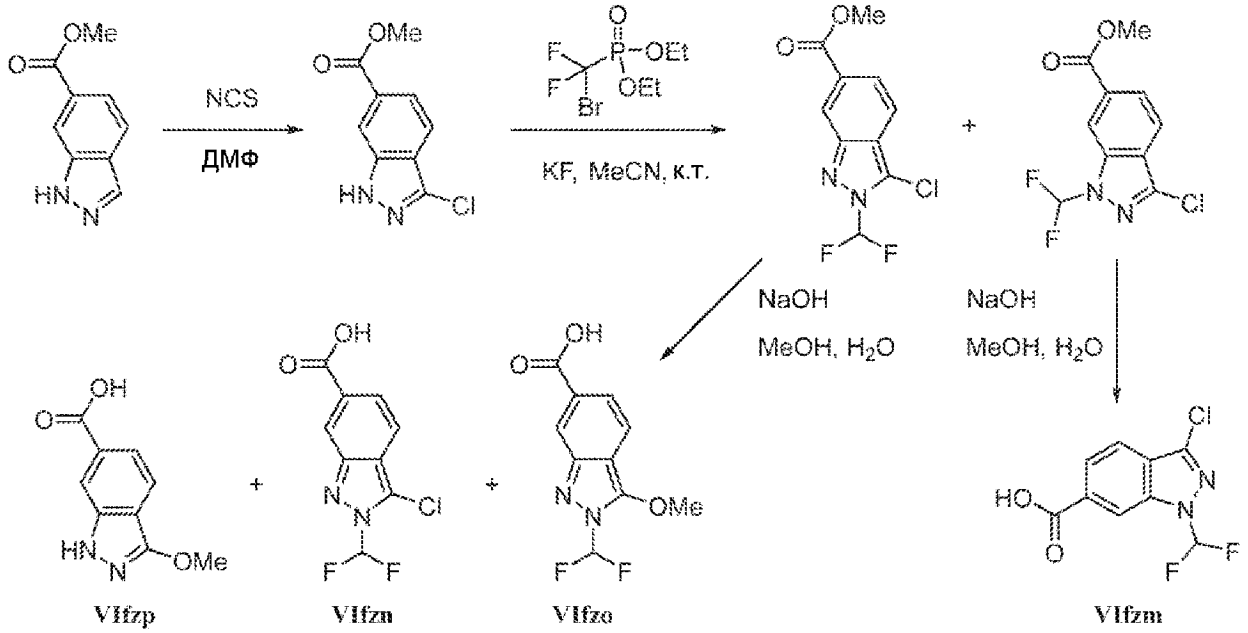
ЖХМС m/z найдено 243,0 [M+H]+; ВУ=1,02 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,05 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,89 (с, 1H).

(S)-7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 356)



Энантиомерно чистый (S)-7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 7-бромфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzl**). ЖХМС m/z найдено 490,0 $[M+H]^+$; ВУ=1,99 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,76 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,23-8,09 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,40 (дд, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,10 (с, 3H).

3-Хлор-1-(дифторметил)-2H-индазол-6-карбоновая кислота (VIfzm), 3-хлор-2-(дифторметил)-2H-индазол-6-карбоновая кислота (VIfzn), 2-(дифторметил)-3-метокси-2H-индазол-6-карбоновая кислота (VIfzo) и 3-метокси-1H-индазол-6-карбоновая кислота (VIfzp)



Стадия i. К перемешиваемому раствору метил 1H-индазол-6-карбоксилата (1,0 г, 5,7 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) добавляют N-хлорсукцинимид (0,83 г, 6,2 ммоль), и

смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляют воду (50 мл) при энергичном перемешивании с получением густого воскообразного твердого вещества. Твердое вещество фильтруют и промывают водой. Воскообразное твердое вещество растворяют в EtOAc (50 мл), и остаточный водный слой отделяют. Органический слой промывают насыщ. водн. раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл), водой (2×10 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением метил 3-хлор-1H-индазол-6-карбоксилата (1,16 г, 97% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 211,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,66 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,12 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,76 (д, 1H), 3,98 (с, 3H).

Стадия ii. В сухую сцинтилляционную пробирку с лопастной мешалкой крышкой с резиновой мембраной добавляют метил 3-хлор-1H-индазол-6-карбоксилат (0,10 г, 0,47 ммоль) и безводный фторид калия (60 мг, 0,95 ммоль) и пробирку герметично закрывают и хранят в атмосфере азота. Сухой ацетонитрил (5 мл) добавляют через шприц. Смесь энергично перемешивают в течение 5 минут, затем диэтил(бромдифторметил)фосфонат (80 мкл, 0,47 ммоль) добавляют через шприц. Смесь перемешивают при комнатной температуре, под азотом, в течение ночи. Добавляют дополнительный фторид калия (60 мг, 0,95 ммоль) и дэтил(бромдифторметил)фосфонат (80 мкл, 0,47 ммоль), и суспензию перемешивают энергично в течение 24 часов. Смесь фильтруют через слой CELITE® и промывают EtOAc. Фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией SiO_2 (0-40% EtOAc/Гексан). Желаемые фракции собирают и выпаривают с получением метил 3-хлор-1-(дифторметил)-1H-индазол-6-карбоксилата (44,1 мг, 36% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, первый элюированный пик. ЖХМС m/z найдено 261,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,18 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (т, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H), 4,00 (с, 3H).

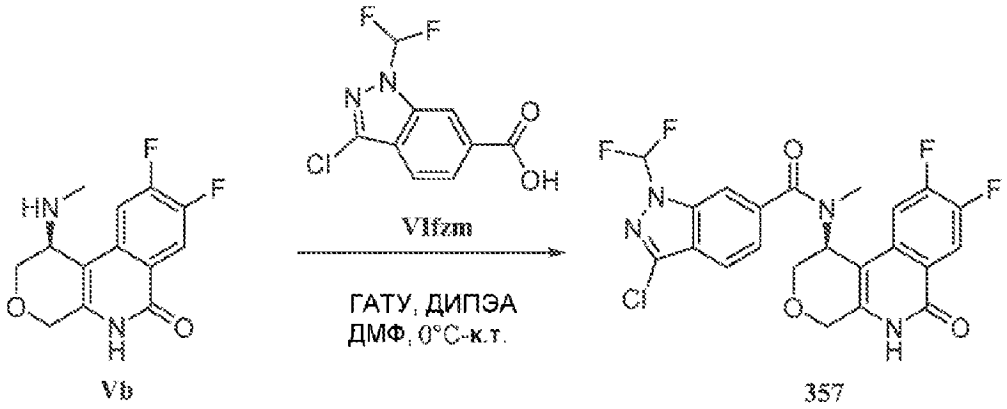
Метил 3-хлор-2-(дифторметил)-2H-индазол-6-карбоксилат (44,1 мг, 36% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, второй элюированный пик. ЖХМС m/z найдено 261,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,97 мин (Способ C); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (т, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,54 (т, 1H), 3,97 (с, 3H).

Стадия iii. В 1-драхмовую пробирку с лопастной мешалкой загружают метил 3-хлор-1-(дифторметил)-1H-индазол-6-карбоксилат (44 мг, 0,17 ммоль), MeOH (0,5 мл) и водн. раствор NaOH (1M, 0,9 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивают энергично в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждают до 0-5°C и добавляют водн. раствор HCl (1N, ~1 мл) для доведения pH до ~5-6. Полученную суспензию перемешивают, фильтруют, промывают водой и сушат отсасыванием с получением 3-хлор-1-(дифторметил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIfzm**) (39,9 мг, 95% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 247,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,74 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,61 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,36 (т, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,94 (дд, 1H).

Стадия iv. 3-Хлор-2-(дифторметил)-2H-индазол-6-карбоксилат (89 мг, 0,34 ммоль)

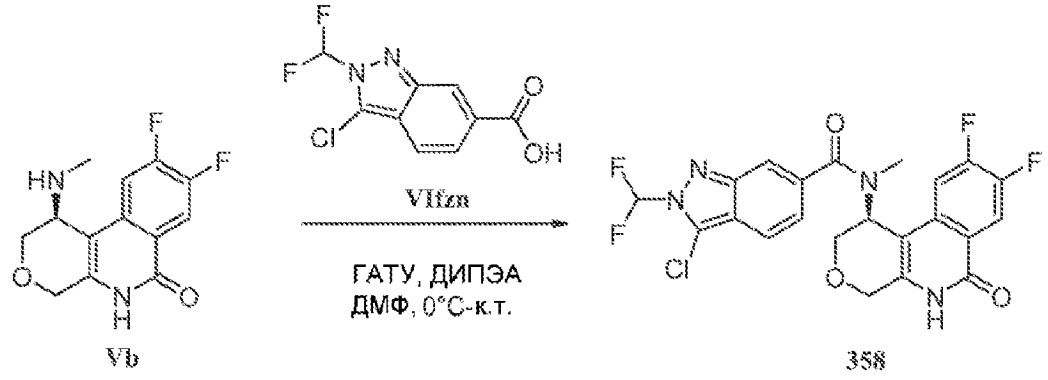
подвергают взаимодействию по аналогичной методике, описанной выше, без очистки, с получением неочищенной смеси 2-(дифторметил)-3-метокси-2H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIfzo**), 3-метокси-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIfzp**) и желаемой 3-хлор-1-(дифторметил)-2H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIfzn**) (81 мг, 75% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 247,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,53 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,38 (с, 1H), 8,51-8,33 (м, 1H), 8,27 (т, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,71 (дд, 1H).

(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид (Соединение 357)



Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 3-хлор-1-(дифторметил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIfzm**). ЖХМС m/z найдено 495,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,70 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,43-8,11 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,96-7,90 (м, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,05 (дд, 1H), 2,74-2,68 (м, 3H).

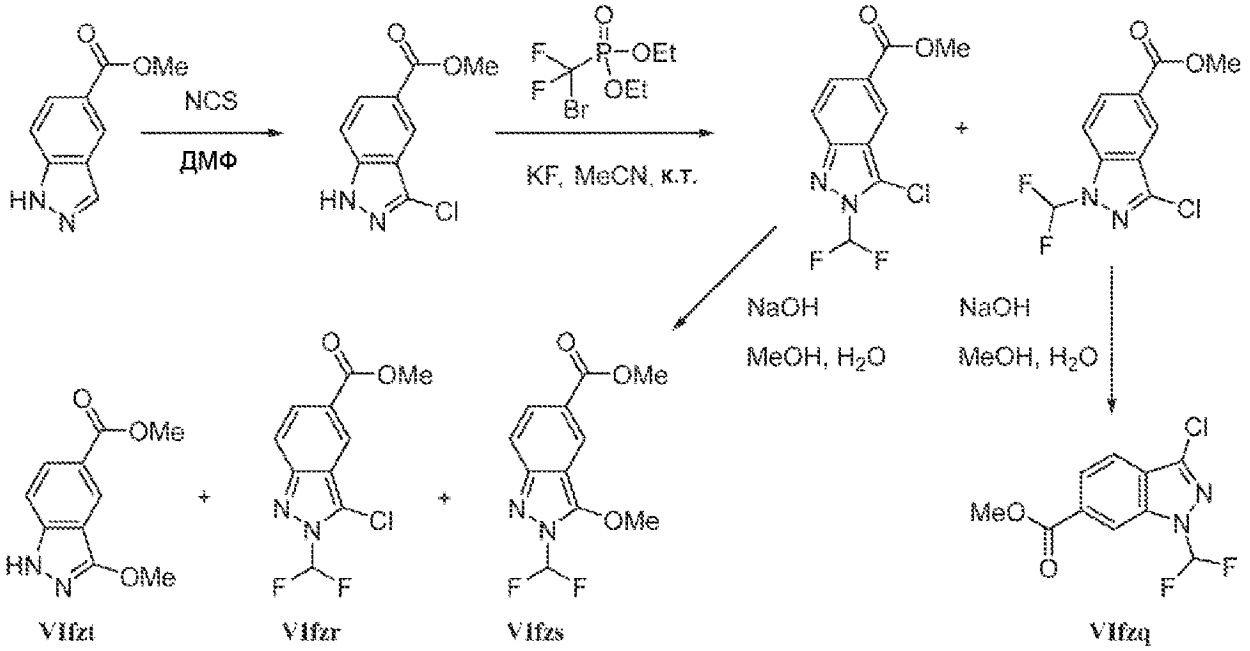
(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид (Соединение 358)



Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид

синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и неочищенный 3-хлор-2-(дифторметил)-2H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIfzn**). ЖХМС m/z найдено 495,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,51 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,46-8,11 (м, 2H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,53 (дд, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 4,05 (дд, 1H), 2,74 (д, 3H).

3-Хлор-1-(дифторметил)индазол-5-карбоновая кислота (VIfzq) и 3-хлор-2-(дифторметил)индазол-5-карбоновая кислота (VIfzr)



Стадия i. К перемешиваемому раствору метил 1H-индазол-5-карбоксилата (1,0 г, 5,7 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) добавляют N-хлорсукцинимид (0,83 г, 6,2 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Воду (50 мл) добавляют к смеси при энергичном перемешивании с получением густого воскообразного твердого вещества. Твердое вещество фильтруют и промывают водой. Воскообразное твердое вещество растворяют в EtOAc (50 мл), и остаточный водный слой отделяют. Органический слой промывают насыщ. водн. раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл), водой (2×10 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4, фильтруют и выпаривают с получением метил 3-хлор-1H-индазол-5-карбоксилата (1,10 г, 92% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 211,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,61 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,21 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,16-8,12 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 3,97 (с, 3H).

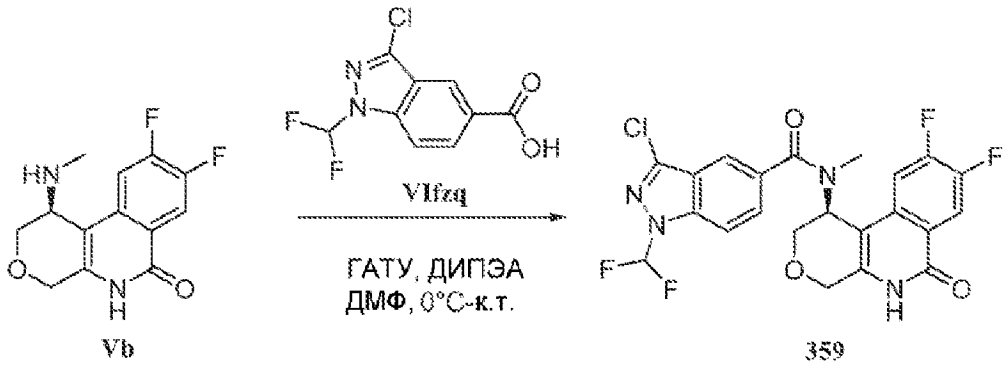
Стадия ii. В сухую сцинтиляционную пробирку с лопастной мешалкой и крышкой с резиновой мембраной добавляют метил 3-хлор-1H-индазол-5-карбоксилат (0,25 г, 1,2 ммоль) и безводный фторид калия (0,28 г, 4,7 ммоль), и пробирку герметично закрывают и выдерживают в атмосфере азота. Сухой ацетонитрил (5 мл) добавляют через шприц. Смесь перемешивают энергично в течение 5 минут, затем диэтил бромдифторметил)фосфонат (0,32 мл, 1,8 ммоль) добавляют через шприц. Смесь

перемешивают при комнатной температуре, под азотом в течение 5 часов. Смесь фильтруют через слой CELITE® и промывают EtOAc. Фильтрат выпаривают, и остаток очищают хроматографией с нормальной фазой SiO_2 (0-30% EtOAc/Гексан). Желаемые фракции собирают и выпаривают с получением метил 3-хлор-1-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоксилата (127,3 мг, 44% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, первый элюированный пик. ЖХМС m/z найдено 261,0 $[M+H]^+$; ВУ=3,15 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50-8,48 (м, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,38 (т, 1H), 3,99 (с, 3H). 3-Хлор-2-(дифторметил)-2H-индазол-5-карбоксилат (110,1 мг, 36% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, второй элюированный пик. ЖХМС m/z найдено 261,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,94 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47-8,43 (м, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,52 (т, 1H), 3,97 (с, 3H).

Стадия iii. Суспензию метил 3-хлор-1-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоксилата (127,3 мг, 0,49 ммоль) в водн. растворе NaOH (1M, 2,5 мл) перемешивают энергично в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до 0-5°C и добавляют водн. раствор HCl (1N, ~2,5 мл) для доведения pH до ~5-6. Полученную суспензию перемешивают, фильтруют, промывают водой и сушат отсасыванием с получением 3-хлор-1-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzq**) (113,7 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 247,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,69 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,37 (с, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,28 (т, 1H), 8,23 (дд, 1H), 8,02 (д, 1H).

Стадия iv. 3-Хлор-2-(дифторметил)-2H-индазол-5-карбоксилат (110,1 мг, 0,42 ммоль) подвергают реакции по аналогичной методике, описанной выше, без очистки, с получением неочищенной смеси 2-(дифторметил)-3-метокси-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzs**), 3-метокси-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzt**) и желаемой 3-хлор-2-(дифторметил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzr**) (77 мг, 74% выход) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 247,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,45 мин (Способ C).

(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид (Соединение 359)

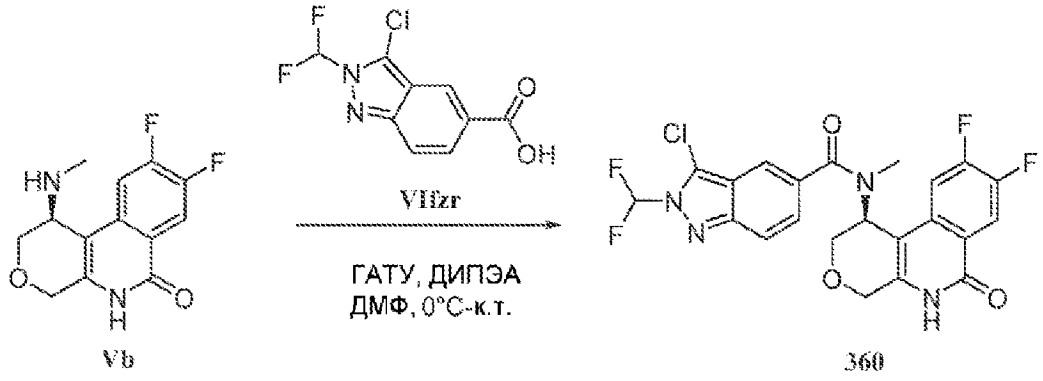


Vb 359

Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид

синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 3-хлор-1-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzq**). ЖХМС m/z найдено 495,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,60 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,41-8,09 (м, 2H), 7,99 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,58 (дд, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,37 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 2,74 (с, 3H).

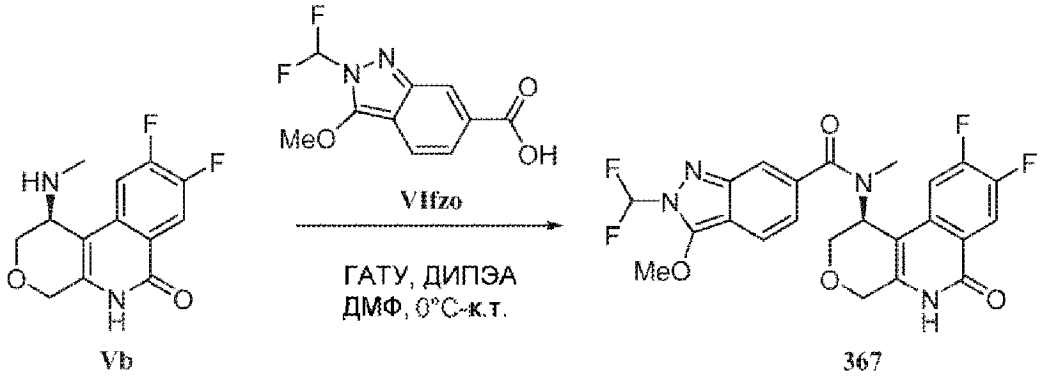
(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид (Соединение 360)



Vb 360

Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и неочищенной 3-хлор-2-(дифторметил)-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzr**). ЖХМС m/z найдено 495,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,39 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,64 (с, 1H), 8,43-8,09 (м, 2H), 7,81 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,39 (д, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,32 (д, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 2,74 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид (Соединение 367)

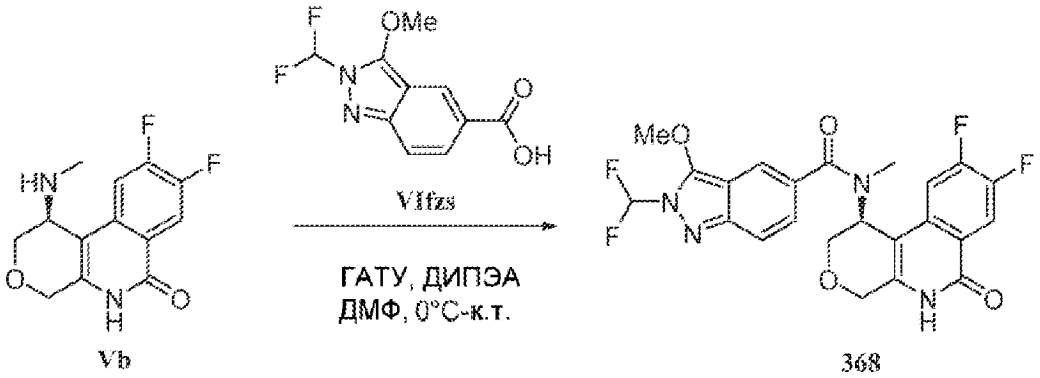


Vb 367

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и

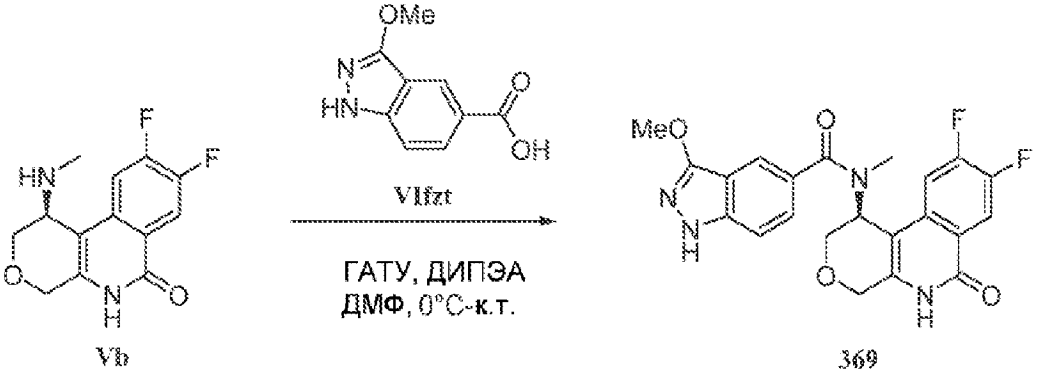
неочищенной 2-(дифторметил)-3-метокси-2H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIfzo**). ЖХМС m/z найдено 491,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,15 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,64 (с, 1H), 8,20-8,05 (м, 1H), 8,04-7,78 (м, 2H), 7,58-7,41 (м, 2H), 6,93-6,82 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,52-4,37 (м, 4H), 4,30 (д, 1H), 4,12-3,99 (м, 1H), 2,74 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид (Соединение 368)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и неочищенной 2-(дифторметил)-3-метокси-2H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzs**). ЖХМС m/z найдено 491,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,12 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,18-7,79 (м, 3H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,21 (д, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,46 (д, 4H), 4,29 (д, 1H), 4,09-3,98 (м, 1H), 2,78 (с, 3H).

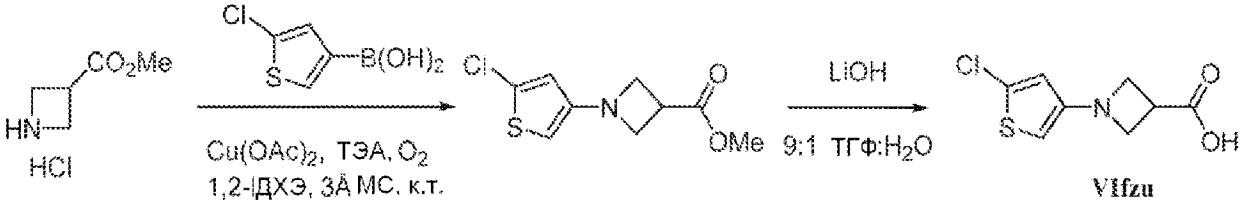
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид (Соединение 369)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и неочищенной 3-метокси-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzt**). ЖХМС m/z найдено 441,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,85 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 8,18-8,10 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,59 (д,

1H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,07-4,01 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,76 (с, 3H).

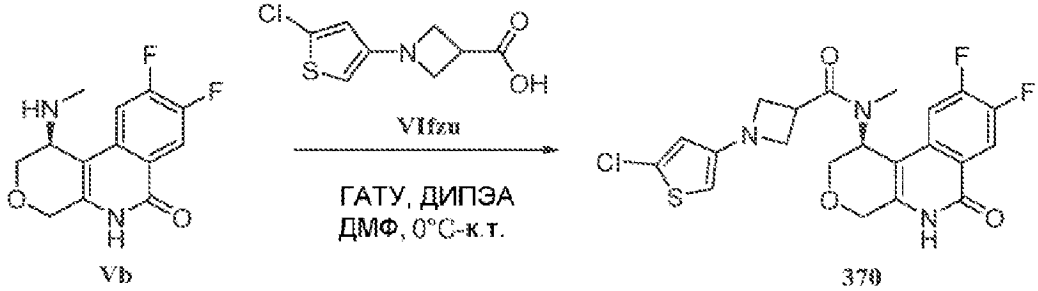
1-(5-Хлортиофен-3-ил)азетидин-3-карбоновая кислота (VIfzu)



Стадия i. Смесь гидрохлорида метил азетидин-3-карбоксилата (1,0 г, 6,6 ммоль), (5-хлор-3-тиенил)бороновой кислоты (1,3 г, 7,9 ммоль), ацетата меди(II) (1,8 г, 9,9 ммоль), ТЭА (4,6 мл, 33 ммоль) и 3Å МС (2,0 г) в сухом 1,2-ДХЭ (30 мл) дегазируют в вакууме. Реакцию помещают в атмосферу кислорода (через баллон), и темно-синюю смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Сине-зеленую суспензию фильтруют через слой CELITE®, и фильтровальную лепешку промывают CH_2Cl_2. Зеленый фильтрат выпаривают и очищают хроматографией с нормальной фазой SiO_2 (0-50% EtOAc/гексан). Желаемые фракции собирают и выпаривают при пониженном давлении с получением метил 1-(5-хлортиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксилата (103 мг, 6% выход) в виде рыжевато-коричневого масла. ЖХМС m/z найдено 232,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,00 мин (Способ С); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,41 (д, 1H), 5,68 (д, 1H), 4,03-3,92 (м, 4H), 3,74 (с, 3H), 3,57-3,48 (м, 1H).

Стадия ii. В 1-драхмовой пробирке, к перемешиваемой смеси метил 1-(5-хлортиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксилата (103 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ-MeOH (9:1, 1 мл) добавляют LiOH (13 мг, 0,53 ммоль). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривают досуха с получением неочищенного 1-(5-хлортиофен-3-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты (**VIfzu**) (101 мг) в виде литиевой соли, в виде красно-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 218,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,63 мин (Способ С); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,60-6,58 (м, 1H), 5,79-5,76 (м, 1H), 3,73-3,68 (м, 2H), 3,67-3,62 (м, 2H), 2,96-2,86 (м, 1H).

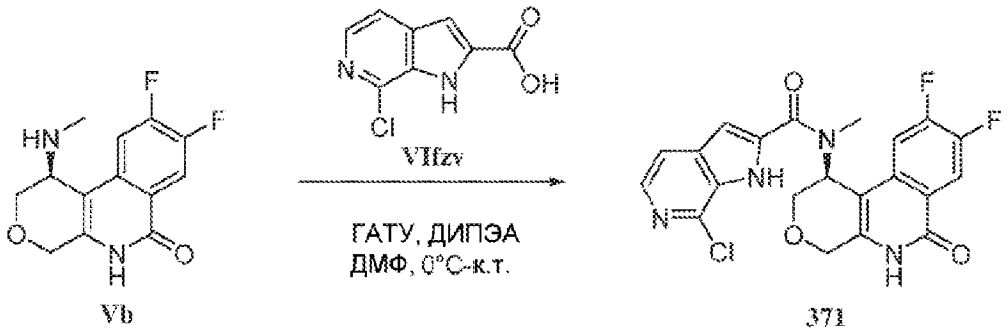
(S)-1-(5-Хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид (Соединение 370)



Энантиомерно чистый (S)-1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 1-(5-хлортиофен-3-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты (**VIfzu**). ЖХМС m/z найдено 466,1

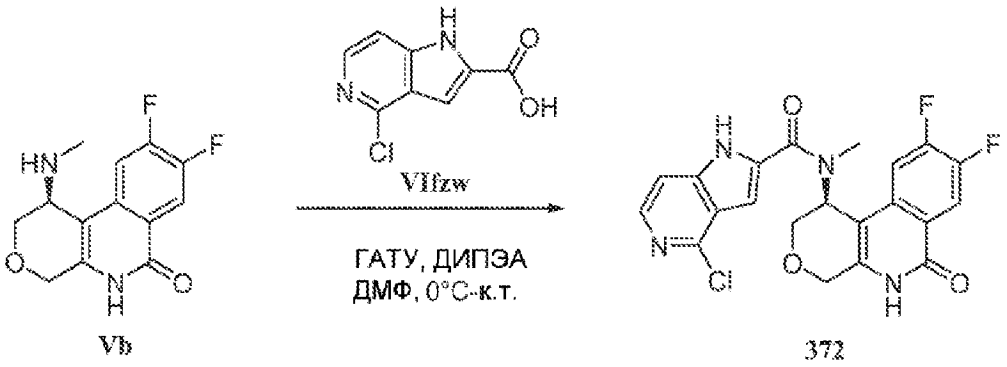
$[M+H]^+$; ВУ=2,63 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,24 (дд, 1H), 6,72 (д, 1H), 5,98 (д, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,07-3,83 (м, 6H), 3,71 (т, 1H), 2,69 (с, 3H).

(S)-7-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 371)



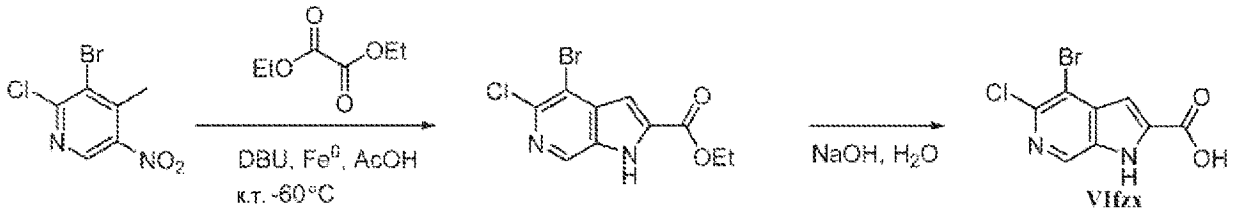
Энантиомерно чистый (S)-7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 7-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzv**). ЖХМС m/z найдено 445,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,01 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,58 (с, 1H), 11,76 (с, 1H), 8,15 (дд, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,46 (дд, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,05 (дд, 1H), 2,97 (с, 3H).

(S)-4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 372)



Энантиомерно чистый (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzw**). ЖХМС m/z найдено 445,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,87 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,28 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,16 (с, 3H).

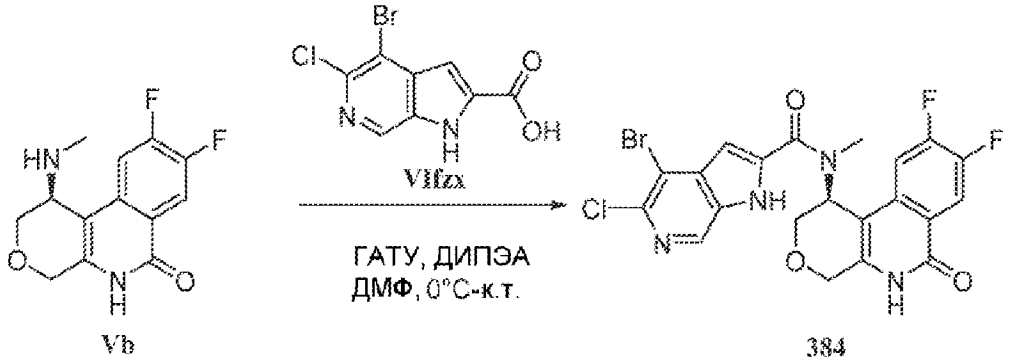
4-бром-5-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновая кислота (VIfzx)



Стадия i. К раствору 3-бром-2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (1,2 г, 4,9 ммоль) и диэтилоксалата (3,0 мл, 22 ммоль) при комнатной температуре добавляют по каплям DBU (0,80 мл, 5,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре под азотом в течение ночи. Реакционную смесь выпаривают при температуре водяной бани 70°C при пониженном давлении. Остаток растворяют в AcOH (10 мл) и нагревают до 60°C, затем добавляют порошок железа, (0,54 г, 9,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают энергично под азотом и нагревают при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (30 мл) и полученный осадок фильтруют и промывают водой и частично сушат отсасыванием. Неочищенное красно-коричневое твердое вещество очищают хроматографией с нормальной фазой SiO_2 (0-10% MeOH/CH_2Cl_2). Желаемые фракции собирают и выпаривают с получением темно-желтого твердого вещества (112 мг) с примесями. Восстановленное твердое вещество повторно очищают хроматографией с нормальной фазой SiO_2 (2% MeOH/CH_2Cl_2 изократное элюирование). Желаемую фракцию собирают и выпаривают при пониженном давлении с получением этил 4-бром-5-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксилата (46,6 мг, 3% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 305,0 $[M+H]^+$; ВУ=3,16 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,04 (с, 1H), 8,67-8,62 (м, 1H), 7,08-7,04 (м, 1H), 4,40 (кв, 2H), 1,37 (т, 3H).

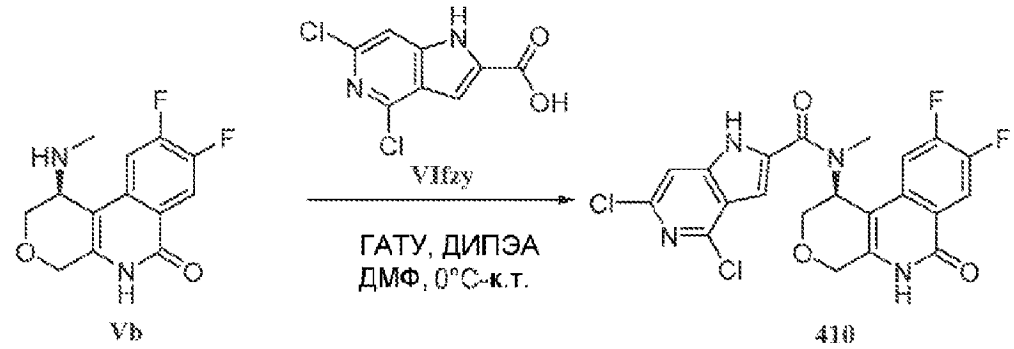
Стадия ii. Суспензию этил 4-бром-5-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксилата (46,6 мг, 0,15 ммоль) в водн. растворе NaOH (1M, 0,75 мл) и MeOH (0,25 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до 5°C и подкисляют в водн. раствором HCl (1M, ~1 мл). Смесь перемешивают в течение 10 минут затем экстрагируют EtOAc (50 мл). Слои отделяют. Водный слой, содержащий желаемый продукт, экстрагируют $CHCl_3$-MeOH (9:1 *об./об.*, 3×10 мл). Органические слои хлороформа объединяют и сушат над Na_2SO_4, фильтруют и выпаривают затем подвергают высокому вакууму в течение 1 часа с получением неочищенной 4-бром-5-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzx**) (44 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 276,9 $[M+H]^+$; ВУ=2,58 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 6,62 (с, 1H).

(S)-4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 384)



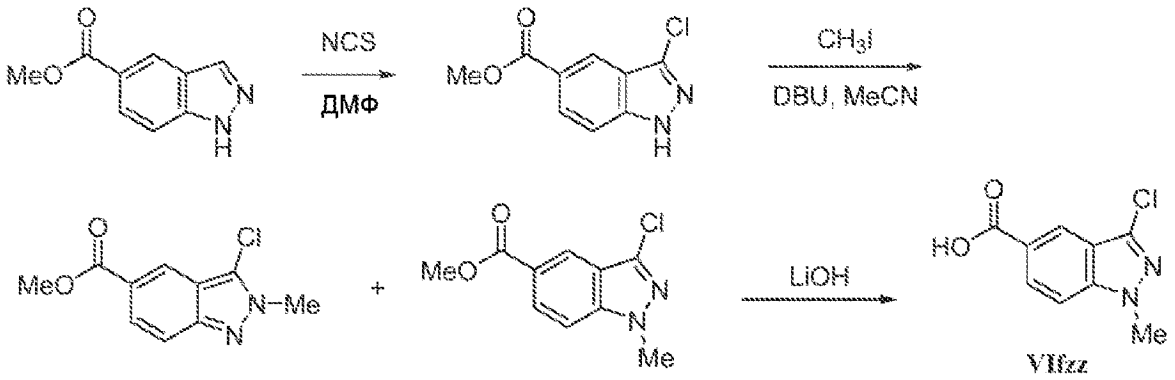
Энантиомерно чистый 4-бром-5-хлор-N-[(1S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-1-ил]-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 4-бром-5-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzx**). ЖХМС m/z найдено 523,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,55 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,74 (шс, 1H), 11,73 (шс, 1H) 8,62 (с, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,07-4,01 (м, 1H), 3,12 (с, 3H).

(S)-4,6-Дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 410)



Энантиомерно чистый (S)-4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 4,6-дихлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (**VIfzy**). ЖХМС m/z найдено 479,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,55 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,69 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 3,16 (с, 3H).

3-Хлор-1-метил-1H-индазол-5-карбоновая кислота (VIfzz)

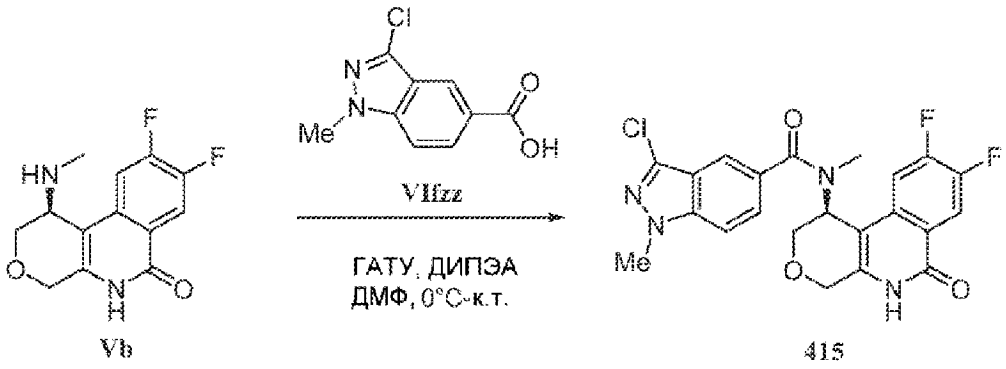


Стадия i. К перемешиваемому раствору метил 3-хлор-1H-индазол-5-карбоксилата (250,0 мг, 1,19 ммоль) в сухом MeCN (3 мл) добавляют по каплям DBU (195 мкл, 1,31 ммоль) и перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре, затем добавляют йодметан (81 мкл, 1,3 ммоль), и смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду (25 мл) и экстрагируют EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фазы сушат над $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают хроматографией с нормальной фазой SiO_2 (0-50% EtOAc/Гексаном). Желаемые фракции собирают и выпаривают при пониженном давлении с получением метил 3-хлор-1-метил-1H-индазол-5-карбоксилата (203,2 мг, 76% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, первый элюированный пик. ЖХМС m/z найдено 225,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,93 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (дд, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,39 (дд, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,96 (с, 3H).

Метил 3-хлор-2-метил-2H-индазол-5-карбоксилат (10,2 мг, 3,8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, второй элюированный пик. ЖХМС m/z найдено 225,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,67 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (дд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,64 (дд, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,95 (с, 3H).

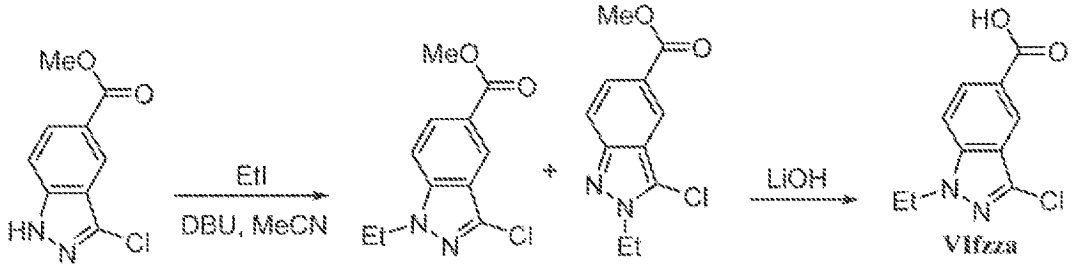
Стадия ii. Гидроксид лития (7,0 мг, 0,29 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси метил 3-хлор-1-метил-1H-индазол-5-карбоксилата (55 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ-MeOH (9:1, 1 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют еще LiOH (3 мг) и перемешивание продолжают в течение 24 часов. Летучие вещества выпаривают с получением 3-хлор-1-метил-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzz**) (70 мг, >100% выход), в виде литиевой соли, в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 211,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,40 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11 (дд, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,49 (дд, 1H), 3,99 (с, 3H).

(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид (Соединение 415)



Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 3-хлор-1-метил-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzz**). ЖХМС m/z найдено 459,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,31 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,17-8,10 (м, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,05 (с, 4H), 2,74 (с, 3H).

3-Хлор-1-этил-1H-индазол-5-карбоновая кислота (VIfzza)



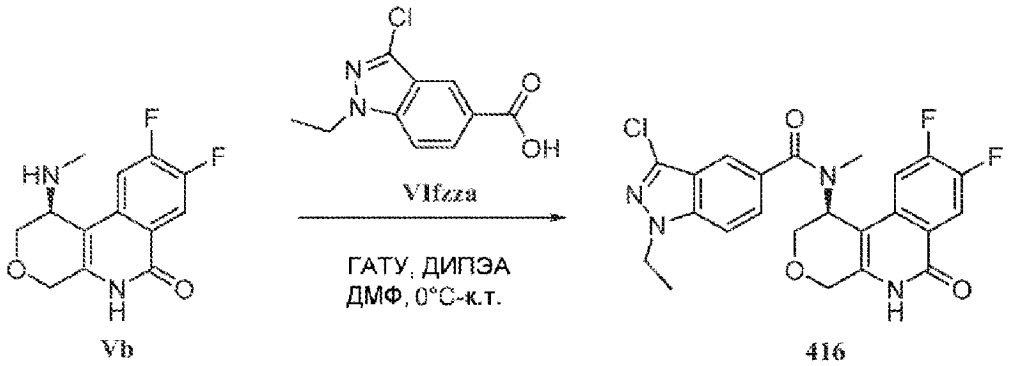
Стадия i. К перемешиваемому раствору метил 3-хлор-1H-индазол-5-карбоксилата (250 мг, 1,19 ммоль) в сухом MeCN (3 мл) добавляют по каплям DBU (195 мкл, 1,31 ммоль) и перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре, затем добавляют йодэтан (105 мкл, 1,31 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду (25 мл) и экстрагируют EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фазы сушат над $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают хроматографией с нормальной фазой SiO_2 (0-50% EtOAc/Гексан). Желаемые фракции собирают и выпаривают с получением метил 3-хлор-1-этил-1H-индазол-5-карбоксилат (216,6 мг, 76% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, первый элюированный пик. ЖХМС m/z найдено 239,0 $[M+H]^+$; ВУ=3,13 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (дд, 1H), 8,10 (дд, 1H), 7,40 (дд, 1H), 4,39 (кв, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,53 (т, 3H).

Метил 3-хлор-2-этил-2H-индазол-5-карбоксилат (32,7 мг, 11% выход) в виде прозрачной смолы, второй элюированный пик. ЖХМС m/z найдено 239,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,89 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42-8,40 (м, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 4,52 (кв, 2H), 3,95 (с, 3H), 1,62-1,57 (м, 3H).

Стадия ii. Гидроксид лития (6,6 мг, 0,28 ммоль) добавляют к перемешиваемой

смеси метил 3-хлор-1-этил-1H-индазол-5-карбоксилата (55 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ-MeOH (9:1, 1 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют еще LiOH (3 мг), и перемешивание продолжают в течение 24 часов. Летучие вещества выпаривают с получением неочищенной 3-хлор-1-этил-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzza**) (68 мг, >100% выход) в виде литиевой соли, в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 225,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,61 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,07 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 4,36 (кв, 2H), 1,36 (т, 3H).

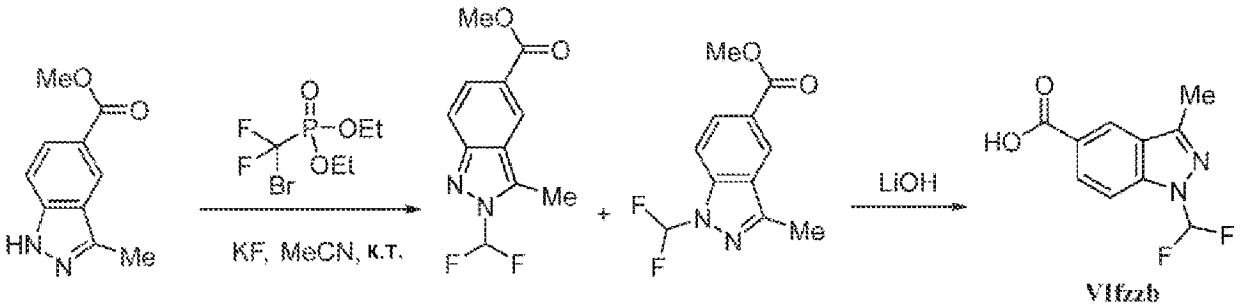
(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид (Соединение 416)



Vb 416

Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 3-хлор-1-этил-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzza**). ЖХМС m/z найдено 473,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,54 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,51-4,40 (м, 3H), 4,34 (д, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,40 (т, 3H).

1-(Дифторметил)-3-метил-1H-индазол-5-карбоновая кислота (VIfzzb)



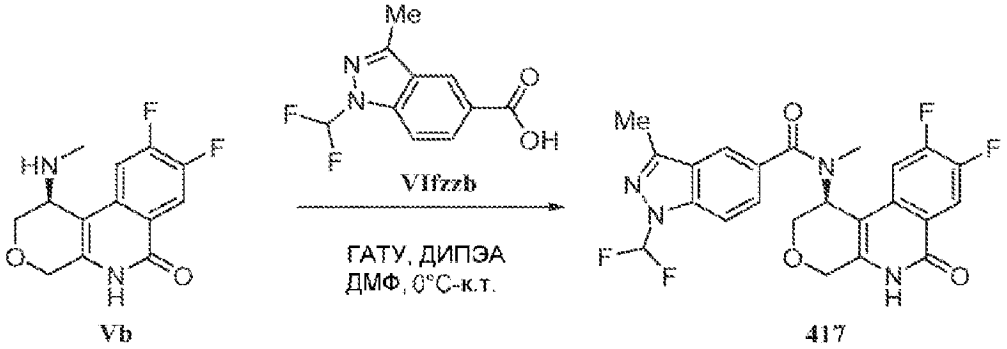
VIfzzb

Стадия i. В сухую сцинтиляционную пробирку с лопастной мешалкой и крышкой с резиновой мембраной добавляют метил 3-метил-1H-индазол-5-карбоксилат (250 мг, 1,3 ммоль) и безводный фторид калия (305 мг, 5,26 ммоль), и пробирку герметично закрывают и хранят в атмосфере азота. Сухой ацетонитрил (5 мл) добавляют через шприц. Смесь перемешивают энергично в течение 5 минут, затем диэтил(бромдифторметил)фосфонат (0,35 мл, 2,0 ммоль) добавляют через шприц. Смесь перемешивают при комнатной температуре, под азотом, в течение ночи. Смесь фильтруют

через слой CELITE® и промывают EtOAc. Фильтрат выпаривают при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией с нормальной фазой SiO_2 (0-50% EtOAc/Гексан). Желаемые фракции собирают и выпаривают с получением метил 1-(дифторметил)-3-метил-1H-индазол-5-карбоксилата (11,8 мг, 3,8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, первый элюированный пик. ЖХМС m/z найдено 241,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,94 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (дд, 1H), 8,17 (дд, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,40 (т, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,62-2,60 (м, 3H). Метил 2-(дифторметил)-3-метил-2H-индазол-5-карбоксилат (276,7 мг, 87% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, второй элюированный пик. ЖХМС m/z найдено 241,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,76 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (дд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,49 (т, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,88-2,85 (м, 3H).

Стадия ii. Гидроксид лития (1,4 мг, 0,06 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси метил 1-(дифторметил)-3-метил-1H-индазол-5-карбоксилата (11,8 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ-MeOH (9:1, 1 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют еще LiOH (1 мг), и перемешивание продолжают в течение 24 ч. Летучие вещества выпаривают с получением неочищенной 1-(дифторметил)-3-метил-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzzb**) (15,7 мг, >100% выход) в виде литиевой соли, в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 227,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,48 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,24-8,22 (м, 1H), 8,10 (дд, 1H), 8,03 (т, 1H), 7,57 (д, 1H), 2,52 (с, 3H).

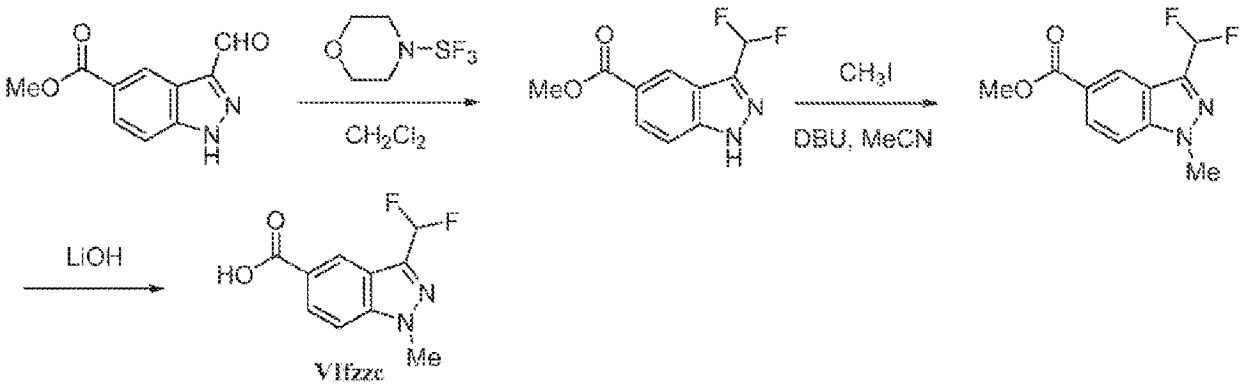
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид (Соединение 417)



Vb 417

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 1-(дифторметил)-3-метил-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzzb**). ЖХМС m/z найдено 475,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,40 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,28-7,82 (м, 4H), 7,62-7,55 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,09-4,02 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,56 (с, 3H).

3-(дифторметилДифторметилдифторметил)-1-метил-1H-индазол-5-карбоновая кислота (VIfzzc)



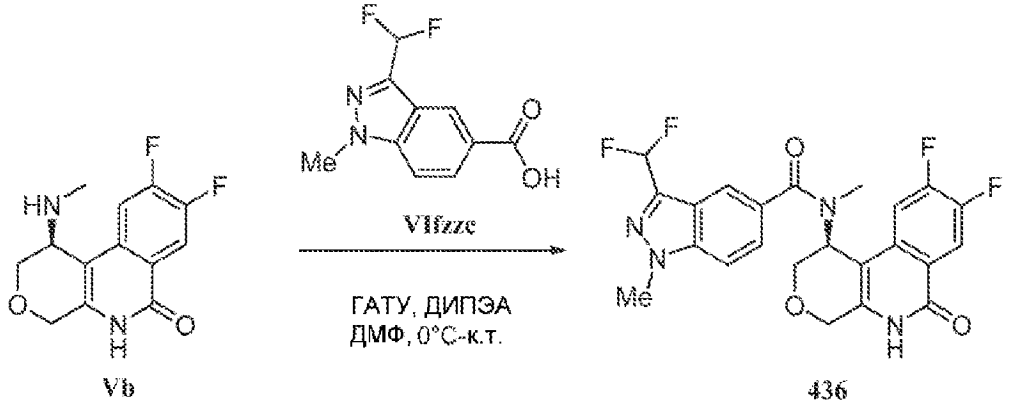
Стадия i. К перемешиваемому раствору метил 3-формил-1H-индазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,49 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют по каплям трифторид морфолиносеры (179 мкл, 1,47 ммоль) через шприц. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь медленно добавляют в холодный насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$ (25 мл). Смесь перемешивают в течение 15-20 мин, до полного прекращения выделения газа. Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенный органический слой сушат над Na_2SO_4, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией с нормальной фазой SiO_2 (0-3% MeOH/CH_2Cl_2). Желаемую фракцию собирают и выпаривают при пониженном давлении с получением метил 3-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоксилата (51,4 мг, 46% выход) в виде темно-оранжевого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 227,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,66 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,97 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,45 (т, 1H), 3,89 (с, 3H).

Стадия ii. К перемешиваемому раствору метил 3-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоксилата (51,3 мг, 0,23 ммоль) в сухом MeCN (3 мл) добавляют по каплям DBU (37 мкл, 0,25 ммоль) и перемешивают в течение 15 минут, затем добавляют йодметан (16 мкл, 0,25 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду (25 мл) и экстрагируют EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фазы сушат над $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают хроматографией с нормальной фазой SiO_2 (0-50% EtOAc/Гексан). Желаемые фракции собирают и выпаривают при пониженном давлении с получением метил 3-(дифторметил)-1-метил-1H-индазол-5-карбоксилата (29,0 мг, 53% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 241,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,92 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (дд, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 6,97 (т, 1H), 4,12 (т, 3H), 3,97 (с, 3H).

Стадия iii. Гидроксид лития (3,5 мг, 0,15 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси метил 3-(дифторметил)-1-метил-1H-индазол-5-карбоксилата (29,0 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ-MeOH (9:1, 1 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 дней. Летучие вещества выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенной 3-(дифторметил)-1-метил-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzzc**) (32,5 мг, количественный) в виде литиевой соли, в виде рыжевато-коричневого твердого

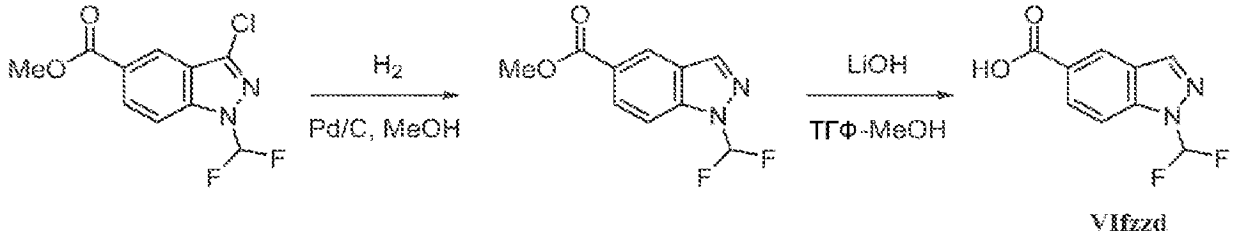
вещества. ЖХМС m/z найдено 227,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,36 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32-8,29 (м, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,31 (т, 1H), 4,08-4,05 (м, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид (Соединение 436)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 3-(дифторметил)-1-метил-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzzc**). ЖХМС m/z найдено 475,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,26 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,60-7,25 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,09-4,00 (м, 1H), 2,74 (с, 3H).

1-(Дифторметил)-1H-индазол-5-карбоновая кислота (VIfzzd)

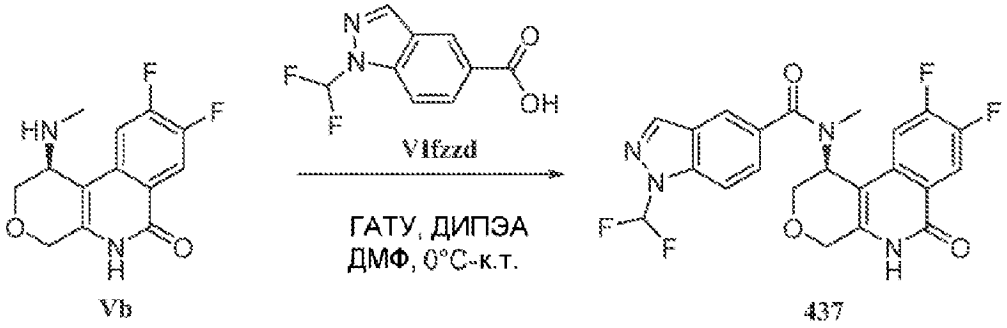


Стадия i. Суспензию метил 3-хлор-1-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоксилата (50,00 мг, 0,19 ммоль) и палладия на угле (10% масс.) (10,2 мг, 0,01 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивают под водородом (1 атм., через баллон) в течение 18 часов. Суспензию фильтруют через слой CELITE®, промывают CH_2Cl_2, и фильтрат выпаривают при пониженном давлении с получением метил 1-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоксилата (43 мг, 99% выход) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 227,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,75 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55-8,53 (м, 1H), 8,22-8,18 (м, 2H), 7,81 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 3,97 (с, 3H).

Стадия ii. Гидроксид лития (5,5 мг, 0,23 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси метил 1-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоксилата (43 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ-MeOH (9:1, 1 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 дней. Летучие вещества выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенной 1-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzzd**) (49 мг, >100%), в виде

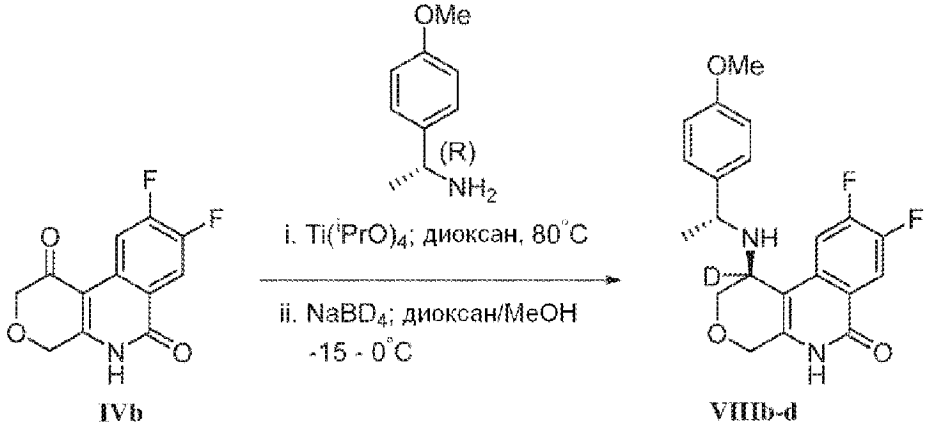
литиевой соли, в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 213,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,27 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38-8,36 (м, 1H), 8,29-7,97 (м, 3H), 7,63 (д, 1H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид (Соединение 437)



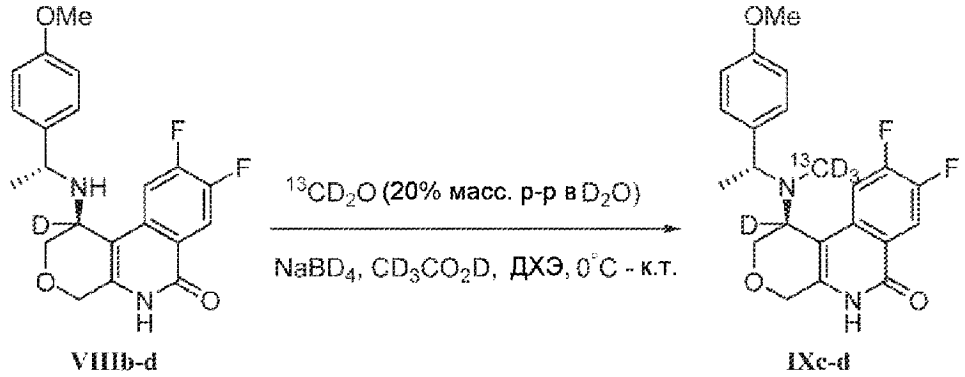
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 1-(дифторметил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIfzzd**). ЖХМС m/z найдено 461,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,27 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,23 (т, 1H), 8,15 (дд, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,56 (дд, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,06 (дд, 1H), 2,75 (с, 3H).

(S)-8,9-Дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он-1-d (VIIIb-d)



Энантиомерно чистый (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он-1-d (**VIIIb-d**) синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **VIIIa**, с 57% выходом, начиная с 8,9-дифтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4H,5H)-диона (**IVb**), затем восстанавливают с бордейтеридом натрия. ЖХМС m/z найдено 388,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,55 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,35 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 6,81-6,73 (м, 2H), 4,38 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,06 (кв, 1H), 4,00 (д, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,48 (д, 1H), 2,00 (с, 1H), 1,33 (д, 3H).

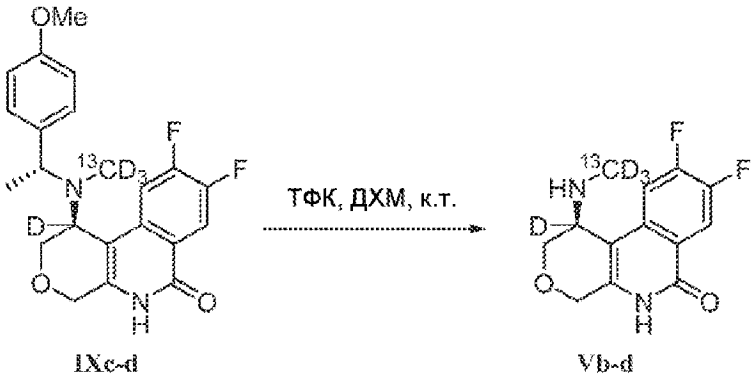
(S)-8,9-Дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил-^{13}C-d_3)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он-1-d (IXc-d)



VIIIb-d IXc-d

Смесь энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она-1-d (**VIIIb-d**) (457 мг, 1,18 ммоль), раствора формальдегида-^{13}C-d_2 (~20% масс. в оксиде дейтерия) (0,98 мл, 5,90 ммоль), уксусной кислоты-d_4, (0,53 мл, 8,74 ммоль) и бордейтерида натрия (104 мг, 2,48 ммоль) перемешивают в сухом 1,2-дихлорэтане (3 мл) при 0°C и нагревают до комнатной температуры более двух часов. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (10 мл) и нейтрализуют насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$. Водную фазу дважды экстрагируют еще дихлорметаном, и объединенные экстракты сушат над $MgSO_4$, фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил-^{13}C-d_3)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она-1-d (**IXc-d**) (479,4 мг, 96% выход). ЖХМС m/z найдено 406,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,58 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,48 (с, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,85-6,80 (м, 2H), 4,45 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 3,98-3,86 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,54 (д, 1H), 1,41 (д, 3H).

(S)-8,9-Дифтор-1-((метил-^{13}C-d_3)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он-1-d (Vb-d)

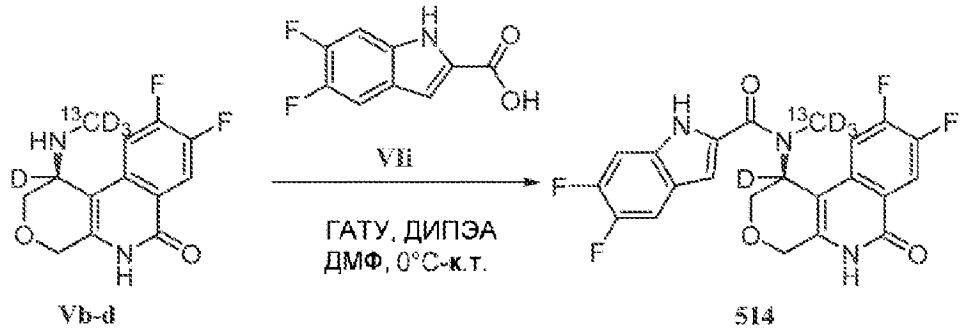


IXc-d Vb-d

Энантиомерно чистый (S)-8,9-дифтор-1-((метил-^{13}C-d_3)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он-1-d (**Vb-d**) синтезируют по аналогичной методике, как описано выше для **Vb**, с 88% выходом, начиная с (S)-8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил-^{13}C-d_3)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-

она-1-d (**IXc-d**) с последующей нейтрализацией водным раствором карбоната калия. ЖХМС m/z найдено 237,0 $[M+H]^+$; ВУ=0,58 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,40 (с, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 3,55 (д, 1H).

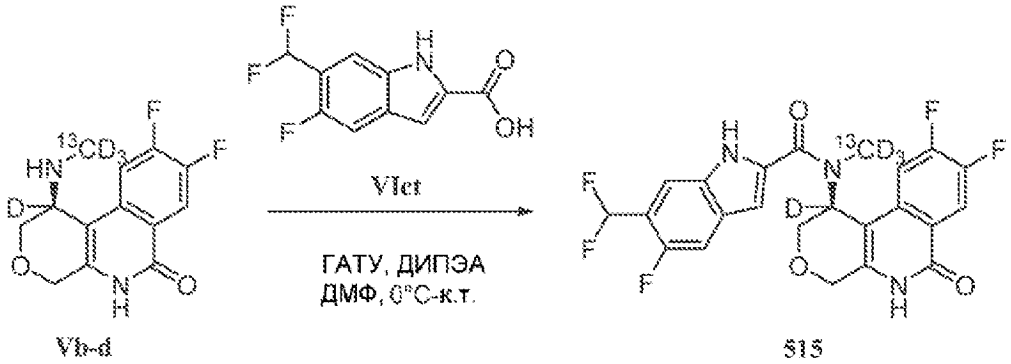
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-^{13}C-d_3)-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 514)



Vb-d 514

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-^{13}C-d_3)-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-((метил-^{13}C-d_3)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она-1-d (**Vb-d**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). ЖХМС m/z найдено 451,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,65 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (с, 1H), 11,74 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,03 (д, 1H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-^{13}C-d_3)-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 515)

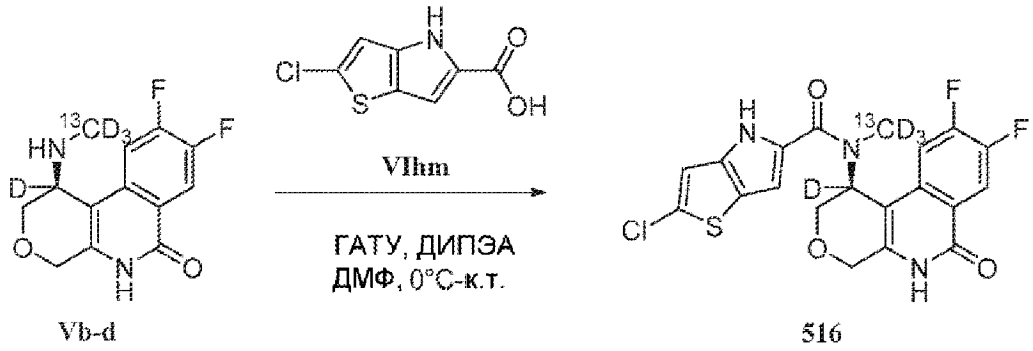


Vb-d 515

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-^{13}C-d_3)-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-((метил-^{13}C-d_3)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она-1-d (**Vb-d**) и 6-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIct**). ЖХМС m/z найдено 483,5 $[M+H]^+$; ВУ=2,69 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,26

(д, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,04 (д, 1H).

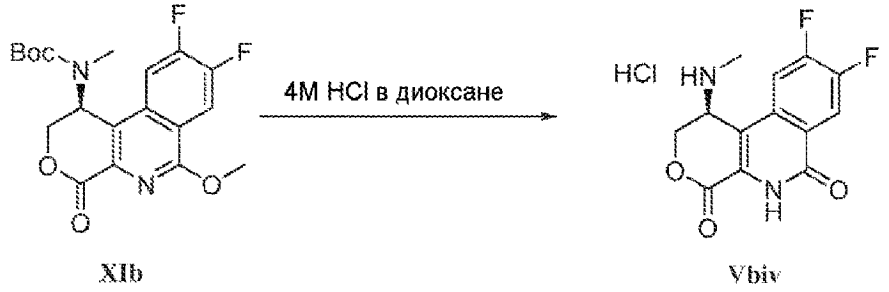
(S)-2-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-^{13}C-d$_3$)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединение 516)



Vb-d 516

Энантиомерно чистый (S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-^{13}C-d$_3$)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-((метил-^{13}C-d$_3$)амино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она-1-d (**Vb-d**) и 2-хлор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhm**). ЖХМС m/z найдено 455,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,78 мин (Способ D); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d$_6$) δ 12,01 (с, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,51-7,40 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,12 (д, 1H), 4,01 (д, 1H).

Гидрохлорид (S)-8,9-дифтордифтордифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4,6-диона (Vbiv)

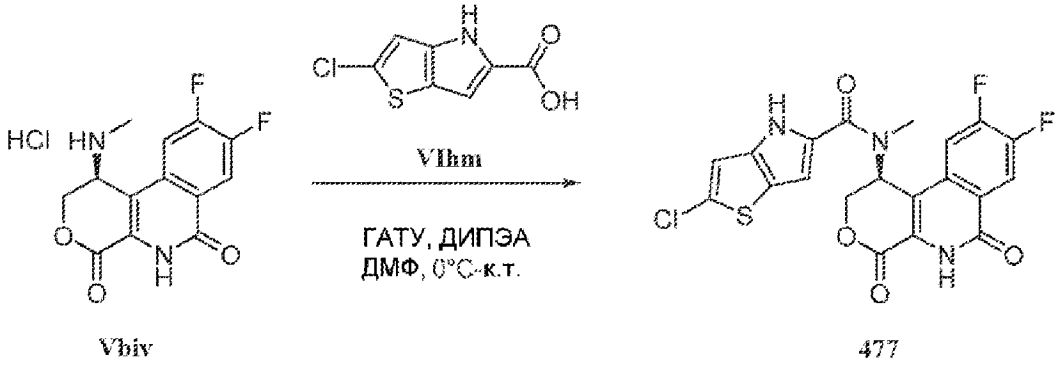


XIb Vbiv

Энантиомерно чистый трет-бутил (S)-(8,9-дифтор-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамат (**XIb**) (241 мг, 0,61 ммоль) и гидрохлорид (4,0M в п-диоксане), (4,58 мл, 18,3 ммоль) перемешивают в п-диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 часов. Добавляют дополнительный гидрохлорид (4,0 М в *n*-диоксане) (4,58 мл, 18,3 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и расходуется >70% SM. Смесь охлаждают до 0-5°C затем добавляют по каплям воду (2 мл), и смесь перемешивают в течение 15 минут и медленно нагревают до комнатной температуры в течение ночи. Растворитель выпаривают досуха, остаток дважды подвергают азеотропной перегонке с толуолом (30 мл) и подвергают высокому вакууму с получением неочищенного, энантиомерно чистого гидрохлорида (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4,6-диона (**Vbiv**) (221,8 мг, >100% выход). ЖХМС m/z найдено 281,1 $[M+H]^+$; ВУ=0,52 мин (Способ D); ^{1}H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (с, 1H), 9,70-9,51 (м, 1H), 9,50-9,34 (м, 1H), 8,41 (дд, 1H), 8,26 (дд, 1H), 5,11-4,98 (м, 2H), 4,90 (дд, 1H), 2,72 (с, 3H).

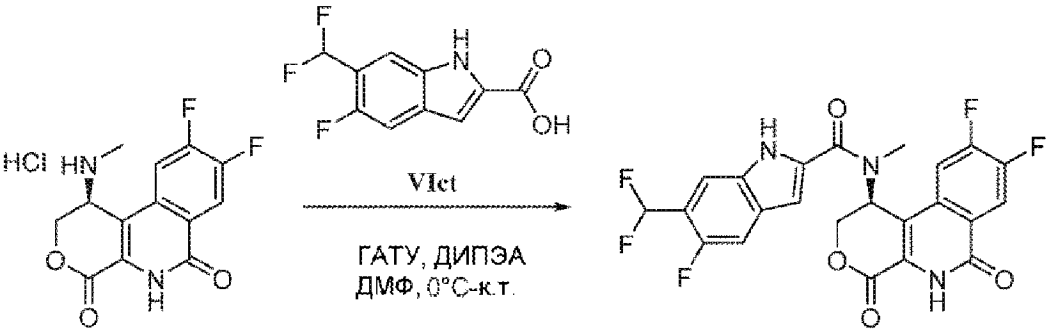
(S)-2-Хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединение 477)



Vbiv 477

Энантиомерно чистый (S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого гидрохлорида (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4,6-диона (**Vbiv**) и 2-хлор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhm**). ЖХМС m/z найдено 463,9 $[M+H]^+$; ВУ=4,56 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,08 (с, 1H), 11,83 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 5,01 (дд, 1H), 4,76 (д, 1H), 3,09 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 478)

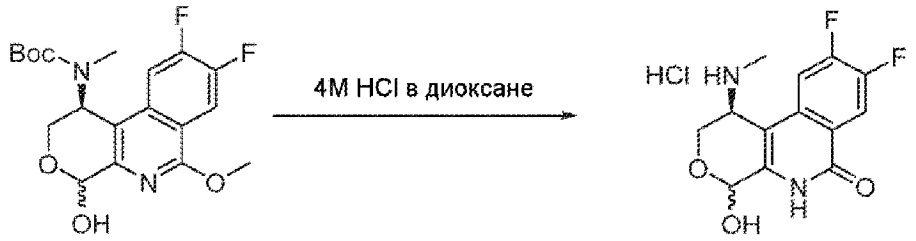


Vbiv 478

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого гидрохлорида (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4,6-диона (**Vbiv**) и 6-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIct**). ЖХМС m/z найдено 492,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,16 мин (Способ С); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,21 (с, 1H), 11,86 (с, 1H), 8,26 (дд, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,32-6,27 (м, 1H), 5,03 (дд, 1H), 4,84 (д, 1H), 3,13 (с, 3H).

(1S)-8,9-Дифтор-4-гидрокси-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-

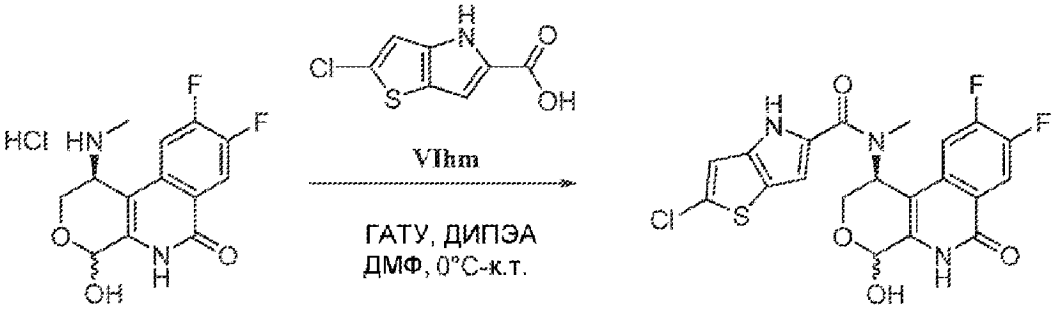
c]изохинолин-6(4H)-он (Vbvi)



XIa Vbvi

К перемешиваемому раствору трет-бутил ((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамата (**XIa**) (154,9 мг, 0,39 ммоль) в п-диоксане (1 мл) добавляют по каплям гидрохлорид (4,0М в п-диоксане) (4,10 мл, 16,4 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Значительное, но неполное снятие защиты наблюдается по ЖХ/МС. Смесь охлаждают при 0-5°C, затем воду (0,84 мл, 46,5 ммоль) добавляют по каплям. Реакцию перемешивают и медленно нагревают до комнатной температуры в течение ночи с получением фиолетового раствора. Реакция не завершена по ЖХ/МС. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 24 часов. Реакционную смесь выпаривают досуха, затем подвергают азеотропной перегонке с толуолом (2×20 мл) и остаток подвергают высокому вакууму в течение 1 ч с получением (1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vbvi**) (128,4 мг, 85% выход) в виде соли HCl, в виде фиолетового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,03-11,59 (м, 1H), 9,30-8,76 (м, 2H), 8,19-8,04 (м, 2H), 5,66-5,54 (м, 1H), 4,70-4,49 (м, 1H), 4,45-4,02 (м, 2H), 2,82-2,57 (м, 3H).

2-Хлор-N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединение 487)

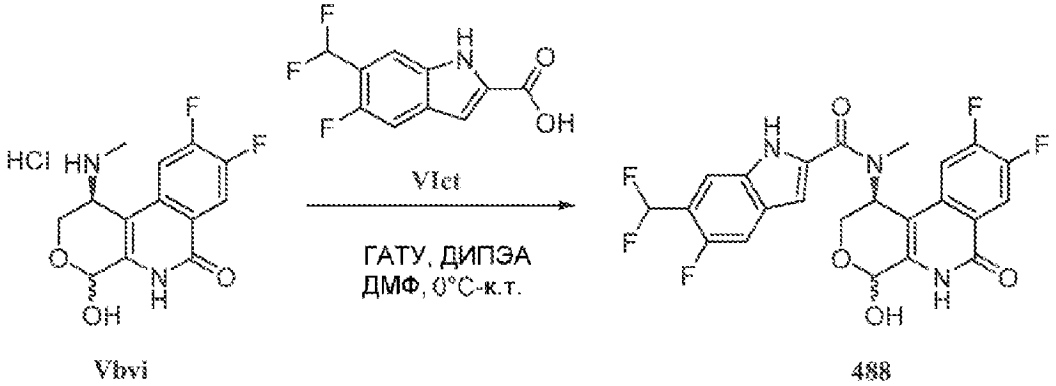


Vbvi 487

Диастереомерную смесь 2-хлор-N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамида синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из (1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vbvi**) и 2-хлор-3a,6a-дигидро-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhm**). ЖХМС m/z найдено 465,9 $[M+H]^+$; ВУ=4,31 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ

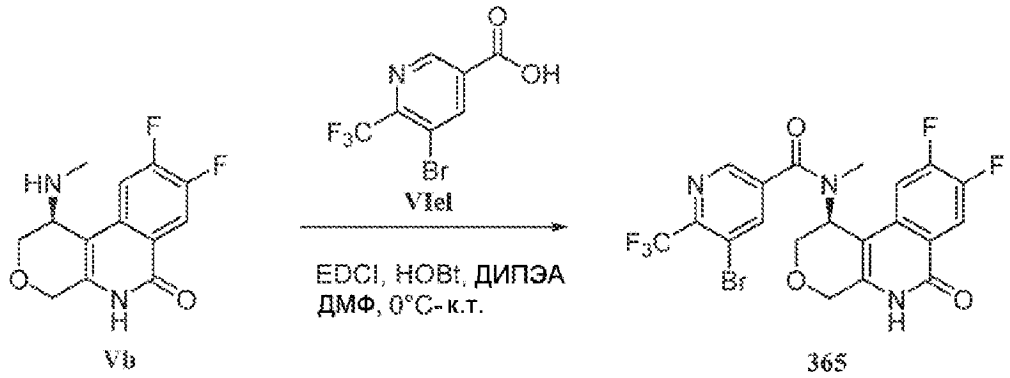
12,00 (с, 1H), 11,83 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,64-7,37 (м, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 5,72-5,54 (м, 2H), 4,47 (д, 1H), 3,90 (д, 1H), 3,06 (с, 3H).

N-((1S)-8,9-Дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 488)



Диастереомерную смесь N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из (1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vbvi**) и 6-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIct**). ЖХМС m/z найдено 494,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,16 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,20-12,13 (м, 1H), 11,90-11,58 (м, 1H), 8,20-8,10 (м, 1H), 7,77-7,62 (м, 1H), 7,60-7,47 (м, 2H), 7,43-7,09 (м, 2H), 7,05-6,97 (м, 1H), 5,72 (д, 1H), 5,69 (д, 1H), 4,53-4,46 (м, 1H), 3,96 (д, 1H), 3,15-3,09 (м, 3H).

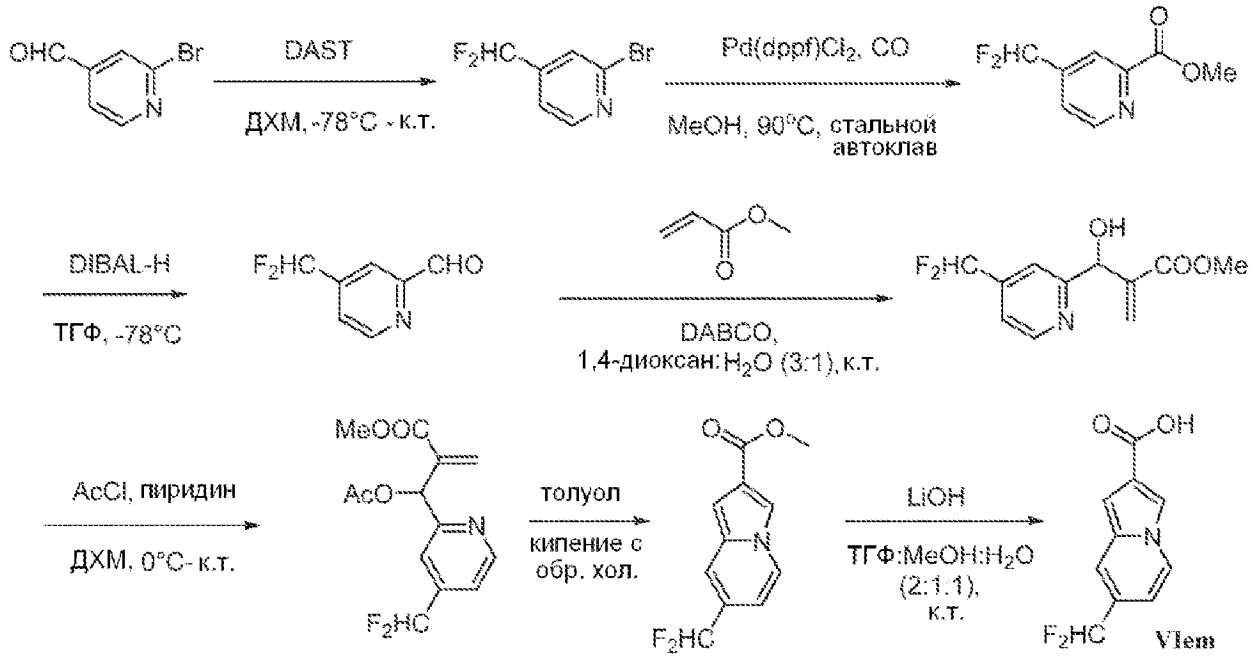
(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение 365)



Энантиомерно чистый (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-бром-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (**VIel**). ЖХМС m/z найдено 518,0 $[M+H]^+$; ВУ=4,47 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,03-3,99

(м, 1H), 2,76 (с, 3H).

7-(Дифторметил)индолизин-2-карбоновая кислота (VIem)



Стадия i. К перемешиваемому раствору 2-бромизоникотинальдегида (10,0 г, 53,8 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют по каплям DAST (21,3 мл, 161 ммоль, 3 экв.) при -78°C, затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь медленно добавляют на лед и экстрагируют ДХМ (2×200 мл). Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 2-бром-4-(дифторметил)пиридина (5,5 г, 49% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,23-6,96 (м, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,59-8,58 (м, 1H).

Стадия ii. К перемешиваемому раствору 2-бром-4-(дифторметил)пиридина (5,0 г, 24 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляют ацетат калия (4,7 г, 48 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (0,88 г, 1,2 ммоль, 0,05 экв.) в 250 мл стальном автоклаве в атмосфере CO (50 ф/кв.д). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживают по ТСХ), реакционную смесь фильтруют через слой CELITE® и фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 15% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил 4-(дифторметил)пиколината (2,5 г, 55% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 187,9 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,92 (с, 3H), 7,35-7,08 (м, 1H), 7,86-7,85 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,91-8,90 (м, 1H).

Стадия iii. К перемешиваемому раствору метил 4-(дифторметил)пиколината (2,5 г,

13,2 ммоль) вТГФ (28 мл) добавляют по каплям DIBAL-H (22,6 мл, 22,6 ммоль, 1,7 экв.) при -78°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят водн. насыщ. раствором NH_4Cl. Реакционную смесь фильтруют через слой CELITE®, фильтрат сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 4-(дифторметил)пиколинальдегида (1,4 г, 66% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 160,0 $[M+H]^+$; ВУ=1,09 мин (Способ E).

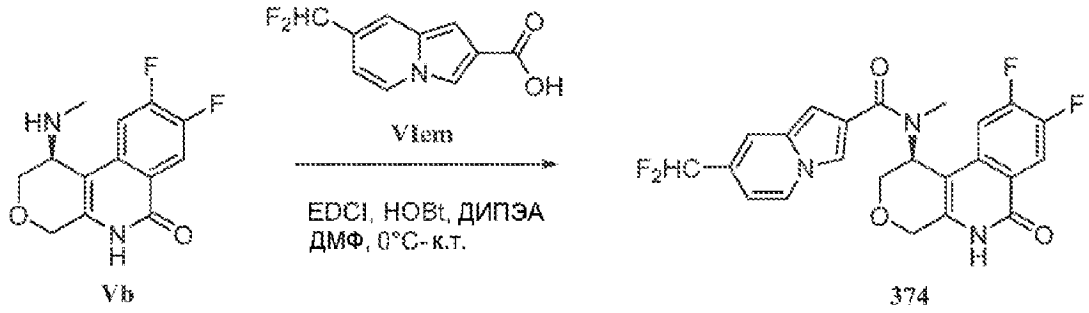
Стадия iv. К перемешиваемому раствору 4-(дифторметил)пиколинальдегида (1,6 г, 10,1 ммоль) в 1,4-диоксане:воде (3:1, 50 мл) добавляют метил акрилат (1,1 мл, 12,22 ммоль, 1,2 экв.) и DABCO (68 мг) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют и разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (2×70 мл). Органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил 2-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата (1,5 г, 60% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 244,0 $[M+H]^+$; ВУ=1,16 мин (Способ E).

Стадия v. К перемешиваемому раствору метил 2-((4-(дифторметил)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата (1,5 г, 6,17 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляют пиридин (0,84 мл, 9,3 ммоль, 1,5 экв.) и ацетилхлорид (0,69 мл г (8,64 ммоль, 1,4 экв.) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение разбавляют толуолом (15 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил 7-(дифторметил)индолизин-2-карбоксилата (500 мг, 36% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 226,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,82 мин (Способ E).

Стадия vi. К перемешиваемому раствору метил 7-(дифторметил)индолизин-2-карбоксилата (500 мг, 2,22 ммоль) в смеси ТГФ:вода:MeOH (2:1:1, 10 мл) добавляют LiOH (200 мг, 11,1 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C, и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества выпаривают из реакционной смеси, и остаток подкисляют водн. раствором $KHSO_4$ (10% масс.) до pH ~2. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме с получением 7-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIem**) (300 мг, 64% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 212,4 $[M+H]^+$; ВУ=1,40 мин

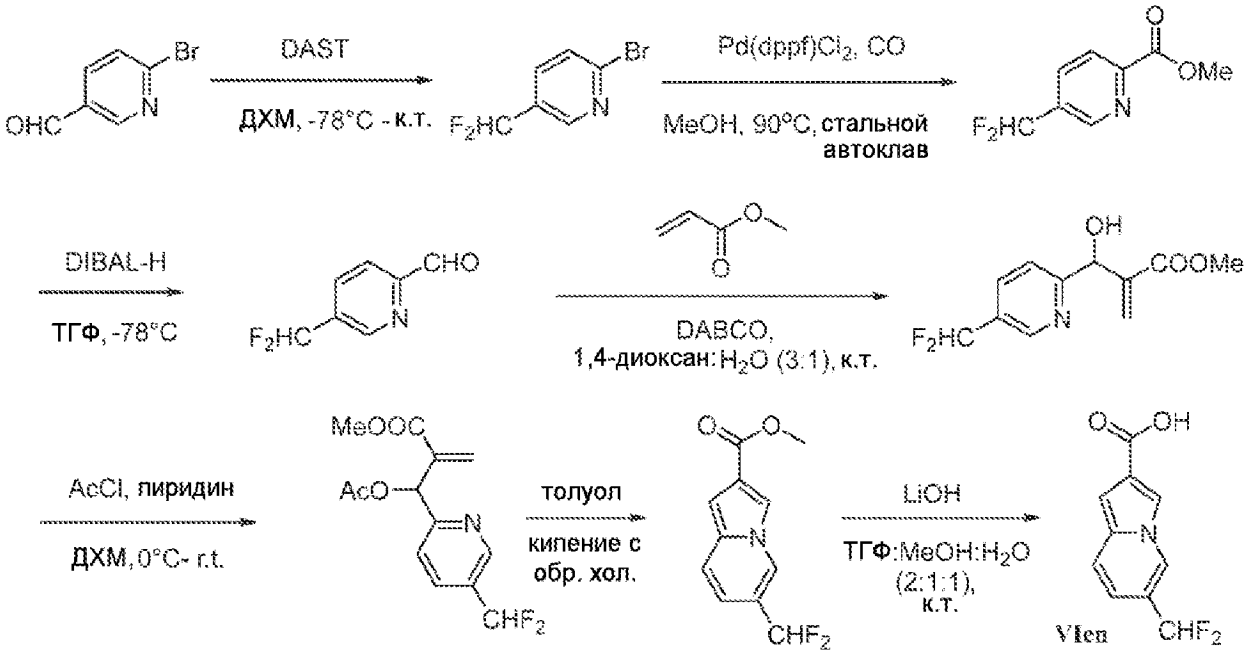
(Способ E).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 374)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 7-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIem**). ЖХМС m/z найдено 460,2 [M+H]+; ВУ=3,94 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,15-8,06 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,08-6,73 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,02 (с, 3H).

6-(Дифторметил)индолизин-2-карбоновая кислота (VIen)



Стадия i. К перемешиваемому раствору 6-бромникотинальдегида (10,0 г, 53,8 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют по каплям DAST (21,3 мл, 161 ммоль, 3 экв.) при -78°C и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь медленно добавляют на лед и экстрагируют ДХМ (2×200 мл). Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве

элюента с получением 2-бром-5-(дифторметил)пиридина (5,5 г, 49% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 208,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,76 мин (Способ E).

Стадия ii. В стальном реакционном сосуде, раствор 2-бром-5-(дифторметил)пиридина (3,0 г, 14 ммоль) в MeOH (30 мл) дегазируют с аргоном в течение 20 мин, затем добавляют ацетат калия (2,82 г, 28,8 ммоль, 2,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (527 мг, 0,72ммоль, 0,05 экв.) и смесь дегазируют с аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают под газообразным CO (50 ф/кв.д) при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой CELITE® и фильтрат выпаривают. Полученный неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил 5-(дифторметил)пиколината (2,0 г, 74% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 188,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,15 мин (Способ E).

Стадия iii. К перемешиваемому раствору метил 5-(дифторметил)пиколината (2,8 г, 15 ммоль) в ТГФ (28 мл) добавляют по каплям DIBAL-H (25 мл, 25 ммоль, 1,7 экв.) при -78°C и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят водн. насыщ. раствор NH_4Cl. Реакционную смесь фильтруют через слой CELITE®, фильтрат сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 5-(дифторметил)пиколинальдегида (1,6 г, 68% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 160,0 $[M+H]^+$; ВУ=1,09 мин (Способ E).

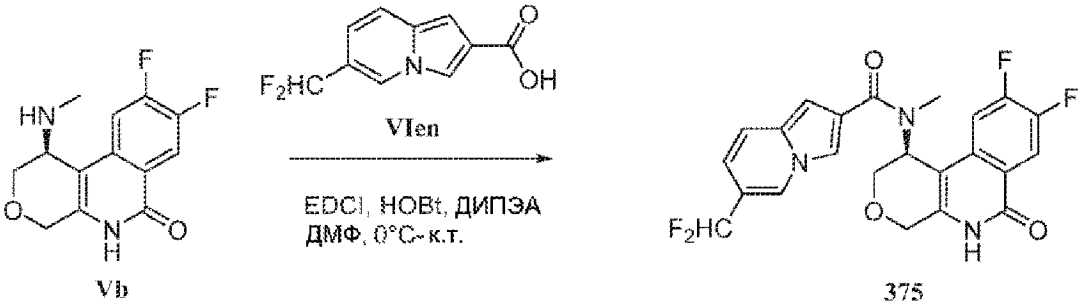
Стадия iv. К перемешиваемому раствору 5-(дифторметил)пиколинальдегида (1,6 г, 10 ммоль) в 1,4-диоксане:воде (3:1, 50 мл) добавляют метил акрилат (1,1 мл, 12 ммоль, 1,2 экв.) и DABCO (68 мг) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют и разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (2×70 мл). Органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил 2-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата (1,5 г, 60% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 244,0 $[M+H]^+$; ВУ=1,16 мин (Способ E).

Стадия v. К перемешиваемому раствору метил 2-((5-(дифторметил)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата (1,5 г, 6,2 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляют пиридин (0,84 мл, 9,3 ммоль, 1,5 экв.) и ацетилхлорид (0,69 мл, 8,64 ммоль, 1,4 экв.) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение разбавляют толуолом (15 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную

смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией с использованием силикагель (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил 6-(дифторметил)индолизин-2-карбоксилата (500 мг, 36% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 226,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,82 мин (Способ E).

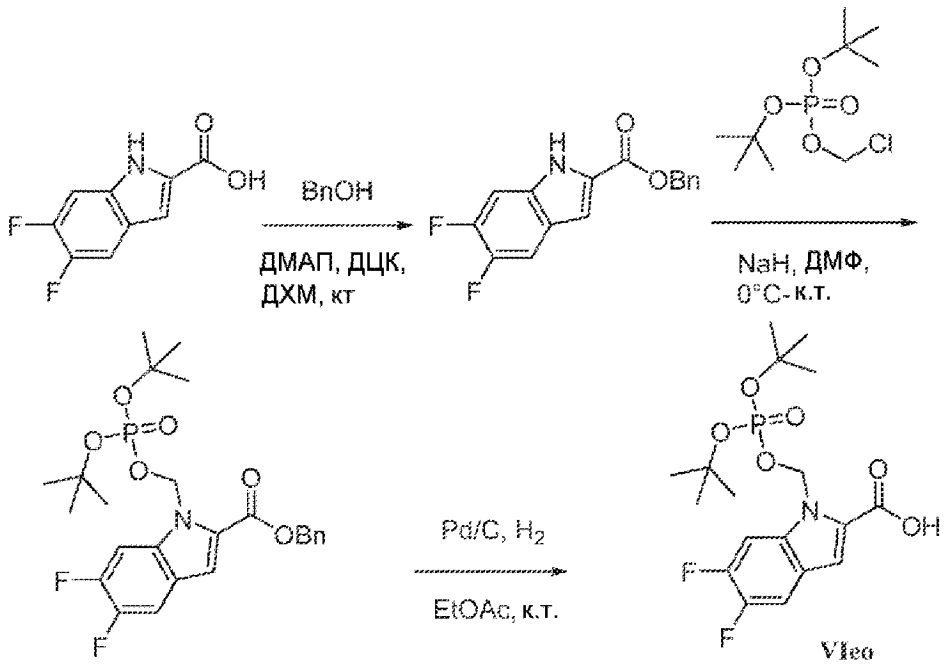
Стадия vi. К перемешиваемому раствору метил 6-(дифторметил)индолизин-2-карбоксилата (500 мг, 2,22 ммоль) в смеси ТГФ:вода:MeOH (2:1:1, 10 мл) добавляют LiOH (200 мг, 11,1 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества выпаривают и остаток подкисляют водн. раствор $KHSO_4$ (10% масс. в воде) до pH~2. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме с получением 6-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIen**) (300 мг, 64% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 212,4 $[M+H]^+$; ВУ=1,40 мин (Способ E).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 375)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 6-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIen**). ЖХМС m/z найдено 460,2 [M+H]+; ВУ=4,00 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,75-7,44 (м, 2H), 7,13-6,76 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,01 (с, 3H).

1-(((ди-трет-Бутоксифосфорил)окси)метил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (VIeo)



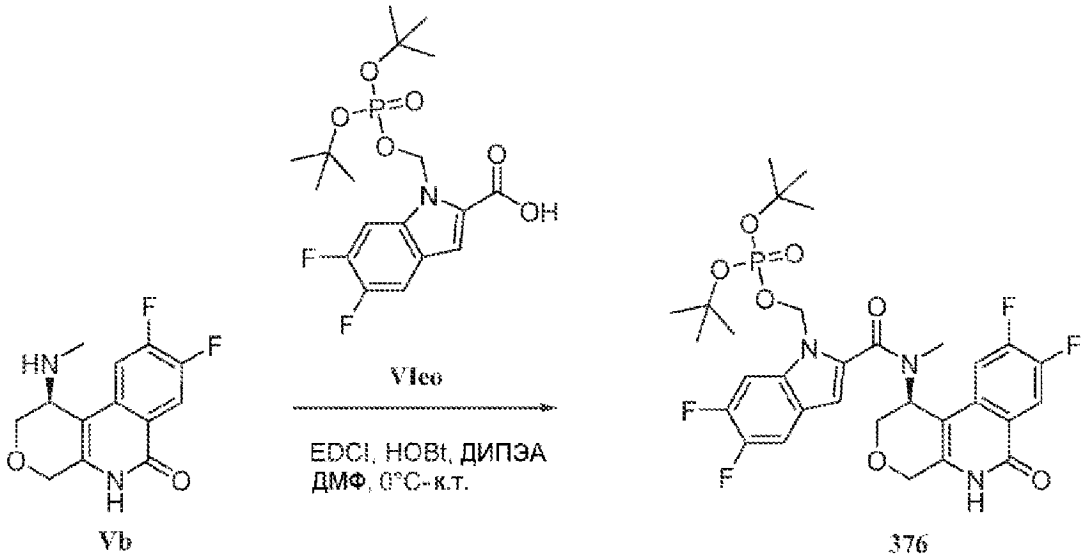
Стадия i. К перемешиваемому раствору 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (2,0 г, 10,15 ммоль) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре добавляют ДЦК (2,09 г, 10,2 ммоль, 1 экв.) и ДМАП (0,25 г, 2,0 ммоль, 0,2 экв.) затем бензиловый спирт (1,30 мл,12,6 ммоль, 1,25 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой CELITE® и разделяют между EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывают петролейным эфиром с получением бензил 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксилата (1,31 г, 45% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 12,13 (с, 1H), 7,70 -7,65 (м, 1H), 7,50 -7,48 (м, 2H), 7,44-7,35 (м, 4H), 7,22 -7,21 (м, 1H), 5,38 (с, 2H).

Стадия ii. К перемешиваемому раствору бензил 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксилата (1,0 г, 3,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (10 мл) при 0°C добавляют NaH (60% масс. в минеральном масле, 0,15 г, 3,8 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивают в течение 15 мин. при 0°C. К смеси добавляют ди-трет-бутил (хлорметил) фосфат (1,0 г, 7,0 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C и затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь добавляют в ледяную воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш), 25-30% EtOAc/пет. эфир в качестве элюента с получением бензил 1-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксилата (0,57 г, 32% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,43 (м, 1H), 7,39 -7,34 (м, 7H), 6,42-6,40 (д, 2H), 5,36 (с, 2H), 1,51 (с, 18H).

Стадия iii. К перемешиваемому раствору бензил 1-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксилата (700 мг, 1,37 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (25 мл) при комнатной температуре добавляют Pd/C (10% масс. на угле,

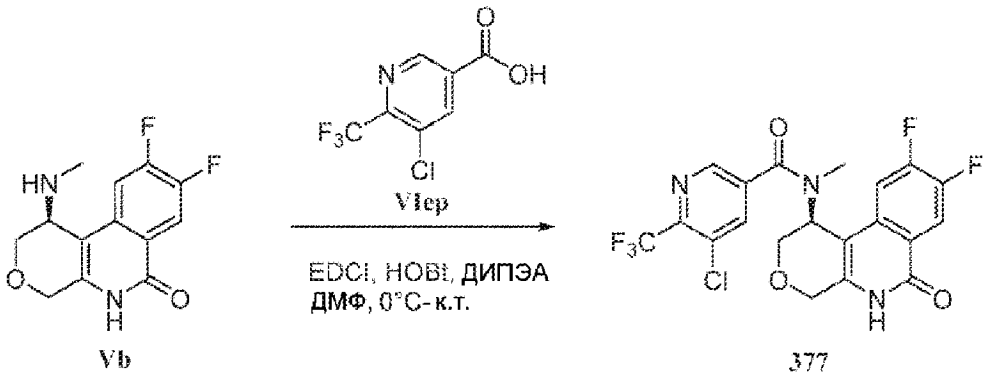
70 мг) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере водорода (баллон, 1 атм.). Реакционную смесь фильтруют через слой CELITE® и фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Восстановленное твердое вещество промывают Et_2O (15 мл) и сушат в вакууме с получением 1-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,43 г, 75% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 418,4 $[M-H]^-$; ВУ=1,99 мин (Способ E).

(S)-ди-трет-Бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил)фосфат (Соединение 376)



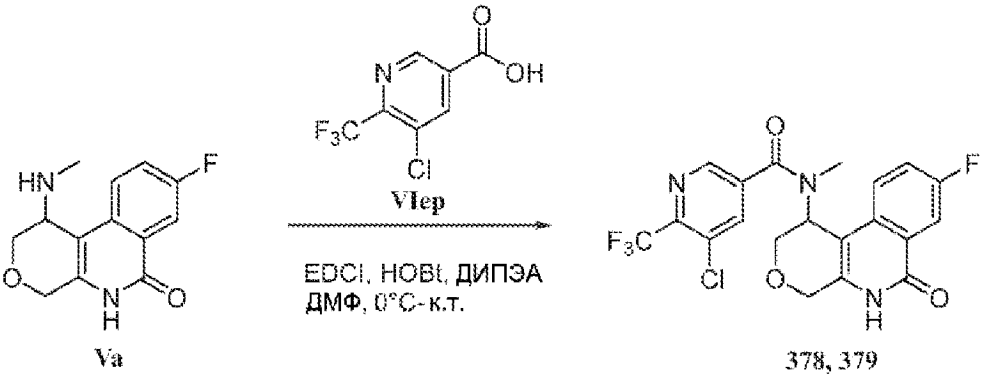
Энантиомерно чистый (S)-ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил)фосфат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 1-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIeo**). ЖХМС m/z найдено 668,2 $[M+H]^+$; ВУ=5,41 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,7 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,23-6,08 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,0 (с, 3H), 1,24 (с, 9H), 1,14 (с, 9H).

(S)-5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение 377)



Энантиомерно чистый (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-хлор-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (**VIep**). ЖХМС m/z найдено 474,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,41 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 2H), 8,44 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,36 (д, 1H), 4,03-3,99 (м, 1H), 2,76 (с, 3H).

5-Хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид (Соединения 378, 379)

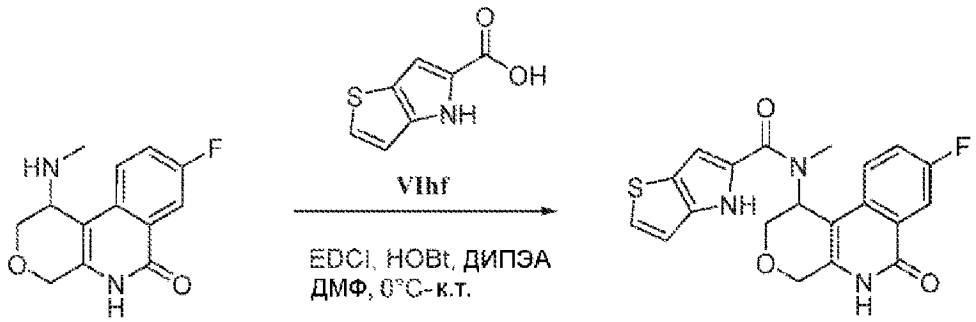


Рацемический 5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 5-хлор-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (**VIep**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-30:70. Колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 378): ЖХМС m/z найдено 456,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,17 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 2,72 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,59 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 379): ЖХМС m/z найдено 456,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,17 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 7,92-7,89 (м, 1Н), 7,77-7,72 (м, 1Н), 7,65-7,61 (м, 1Н), 5,69 (с, 1Н), 4,60 (д, 1Н), 4,47 (д, 1Н), 4,33 (д, 1Н), 4,05-4,01 (м, 1Н), 2,72 (с, 3Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,83 мин, Колонка: Chiralcel OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8-Фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4Н-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединения 380, 381)

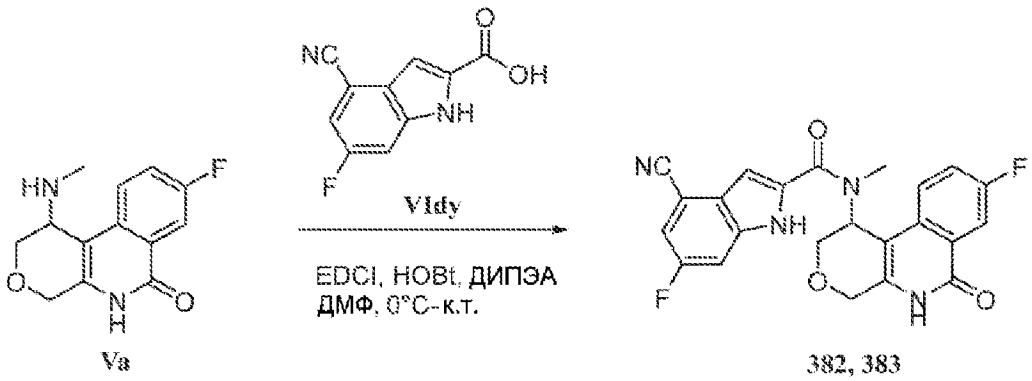


Рацемический N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4Н-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4Н)-он (**Va**) и 4Н-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhf**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-50:50. Колонка: Chiralpak OJ-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 75 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 380): ЖХМС m/z найдено 398,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,61 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,79 (шс, 1Н), 11,62 (шс, 1Н), 7,90-7,88 (м, 1Н), 7,61 (т, 1Н), 7,52 (шс, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 6,91 (шс, 1Н), 5,73 (шс, 1Н), 4,62 (д, 1Н), 4,47 (д, 1Н), 4,13-4,02 (м, 2Н), 3,11 (с, 3Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,55 мин, Колонка: Chiralpak OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 381): ЖХМС m/z найдено 398,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,61 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,79 (шс, 1Н), 11,62 (шс, 1Н), 7,90-7,88 (м, 1Н), 7,61 (т, 1Н), 7,52 (шс, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 6,91 (шс, 1Н), 5,73 (шс, 1Н), 4,62 (д, 1Н), 4,47 (д, 1Н), 4,13-4,02 (м, 2Н), 3,11 (с, 3Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,68 мин, Колонка: Chiralpak OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1Н-индол-2-карбоксамид (Соединения 382, 383)

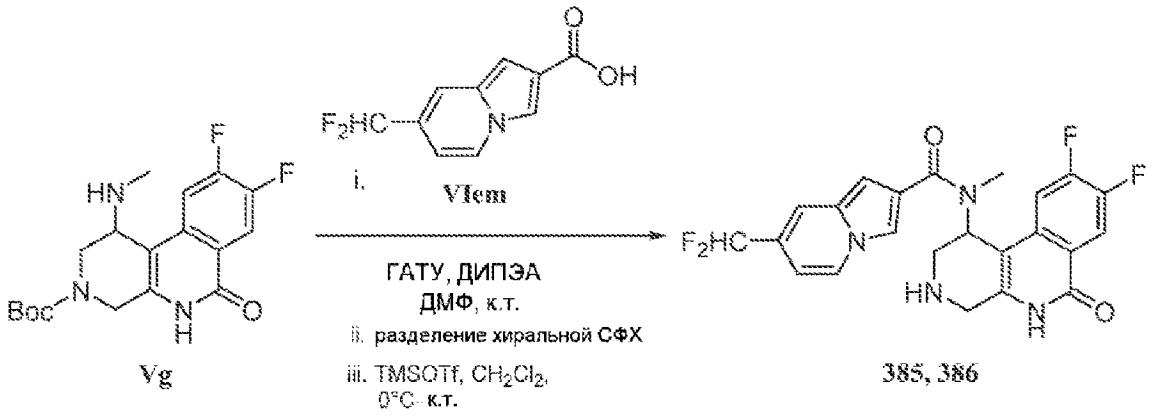


Рацемический 4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-циано-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdy**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak OJ-H (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 382): ЖХМС m/z найдено 435,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,88 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 7,91-7,37 (м, 5H), 6,97 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,17 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,60 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 383): ЖХМС m/z найдено 435,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,88 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 7,91-7,37 (м, 5H), 6,97 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,17 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,16 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 385, 386)



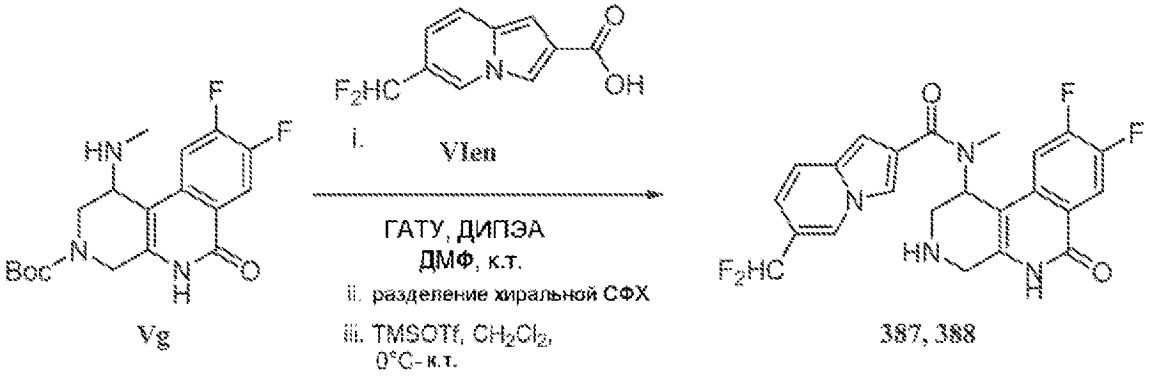
Рацемический *трет*-бутил 1-(7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из трет-бутил 8,9-

дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 7-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIem**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel IA-3 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 385): ЖХМС m/z найдено 459,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,20 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,10 (т, 1H), 8,04 (с,(,(, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,08-6,72 (м, 3H), 5,64 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,16 (шс, 2H), 3,03-2,76 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,75 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 386): ЖХМС m/z найдено 459,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,20 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,10 (т, 1H), 8,04 (с,(,(, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,08-6,72 (м, 3H), 5,64 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,16 (шс, 2H), 3,03-2,76 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,20 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 387, 388)



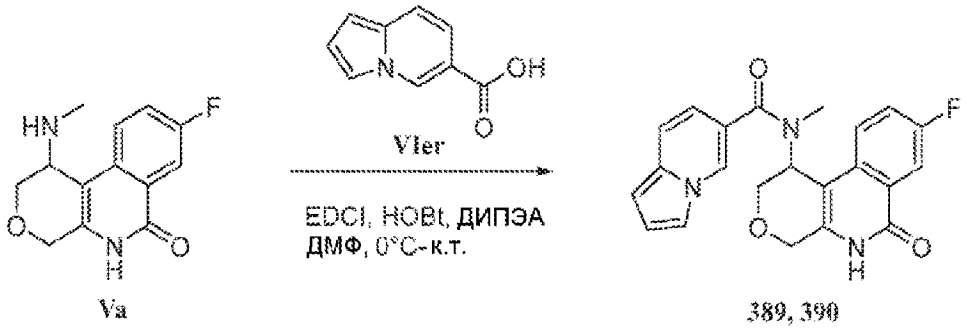
Рацемический *трет*-бутил 1-(6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по аналогичной методике, описанной выше трет-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 6-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIen**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel OX-H (30×250 мм), 5μ, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 387): ЖХМС m/z найдено 459,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,28 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,7177 (шс, 1H), 8,61 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,13-6,84 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,93-

3,80 (м, 2H), 3,2 (шс, 2H), 2,96-2,73 (м, 4H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,63 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 388): ЖХМС m/z найдено 459,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,28 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,7177 (шс, 1H), 8,61 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,13-6,84 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,93-3,80 (м, 2H), 3,2 (шс, 2H), 2,96-2,73 (м, 4HH). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,85 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8-Фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид (Соединения 389, 390)

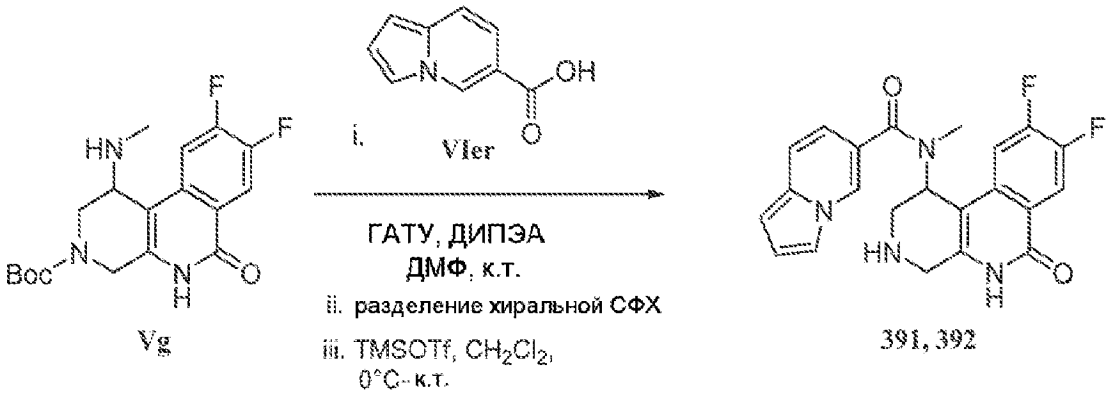


Рацемический N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и индолизин-6-карбоновой кислоты (**VIer**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel OX-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 389): ЖХМС m/z найдено 392,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,63 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (шс, 1H), 8,52 (шс, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,74 (т, 1H), 7,62 (шс, 2H), 7,44 (д, 1H), 6,81 (шс, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,45 (шс, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 2,84 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,27 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Ацетонитрил:Метанол)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 390): ЖХМС m/z найдено 392,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,63 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (шс, 1H), 8,52 (шс, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,74 (т, 1H), 7,62 (шс, 2H), 7,44 (д, 1H), 6,81 (шс, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,45 (шс, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 2,84 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,94 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Ацетонитрил:Метанол)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид (Соединения 391, 392)

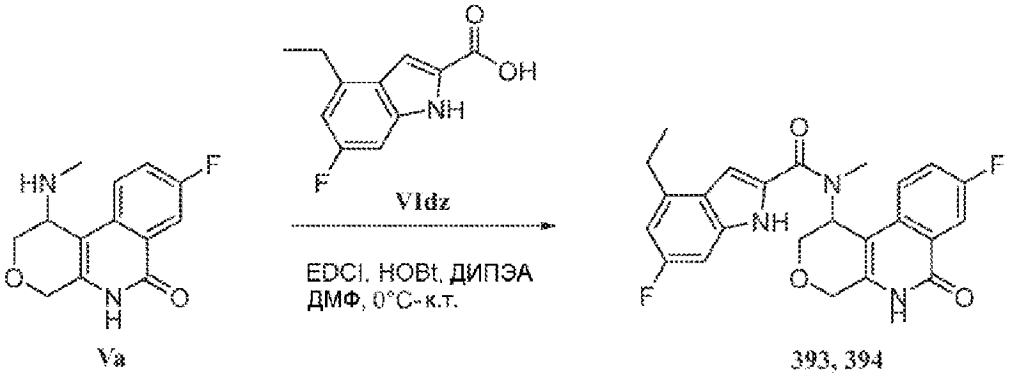


Рацемический трет-бутил 8,9-дифтор-1-(N-метилиндолизин-6-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по аналогичной методике, описанной выше трет-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и индолизин-6-карбоновой кислоты (**VIer**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Cellulose-2 (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 391): ЖХМС m/z найдено 409,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,10 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 6,81 (шс, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,45 (шс, 1H), 5,56 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,22-3,13 (м, 2H), 2,85-2,65 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,07 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер II (Соединение 392): ЖХМС m/z найдено 409,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,10 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 6,81 (шс, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,45 (шс, 1H), 5,56 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,22-3,13 (м, 2H), 2,85-2,65 (м, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,37 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 393, 394)



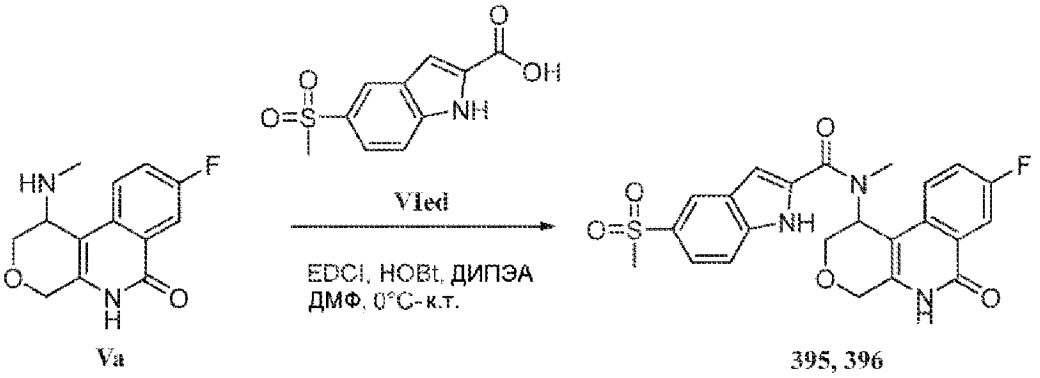
Рацемический 4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-

c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdz**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IA-3 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 393): ЖХМС m/z найдено 438,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,62 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 646411,72 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,54 (шс, 1H), 6,99 (т, 2H), 6,75 (д, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,87-2,80 (м, 2H), 1,23 (т, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=8,83 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 394): ЖХМС m/z найдено 438,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,62 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,54 (шс, 1H), 6,99 (т, 2H), 6,75 (д, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,87-2,80 (м, 2H), 1,23 (т, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=10,50 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8-Фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 395, 396)



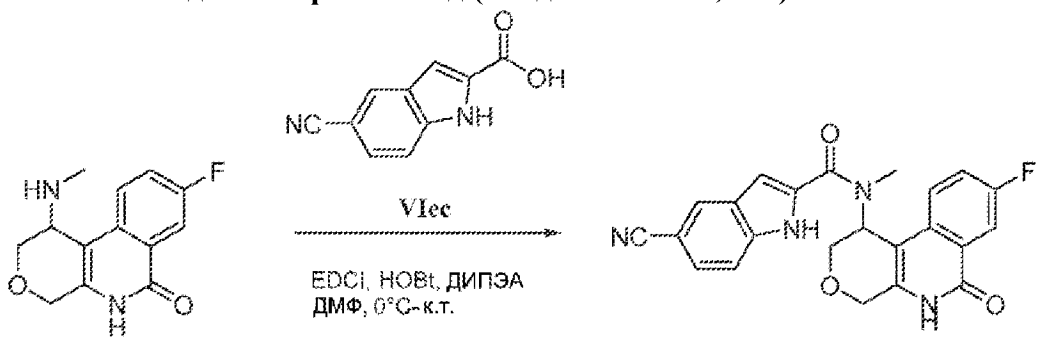
Рацемический N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIed**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IA-3 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 395): ЖХМС m/z найдено 470,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,80 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (шс, 1H), 11,70 (шс, 1H), 8,23 (шс, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,36 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40%

(Ацетонитрил: Метанол)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 396): ЖХМС m/z найдено 470,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,80 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (шс, 1H), 11,70 (шс, 1H), 8,23 (шс, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=8,69 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Ацетонитрил: Метанол)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

5-Циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 397, 398)



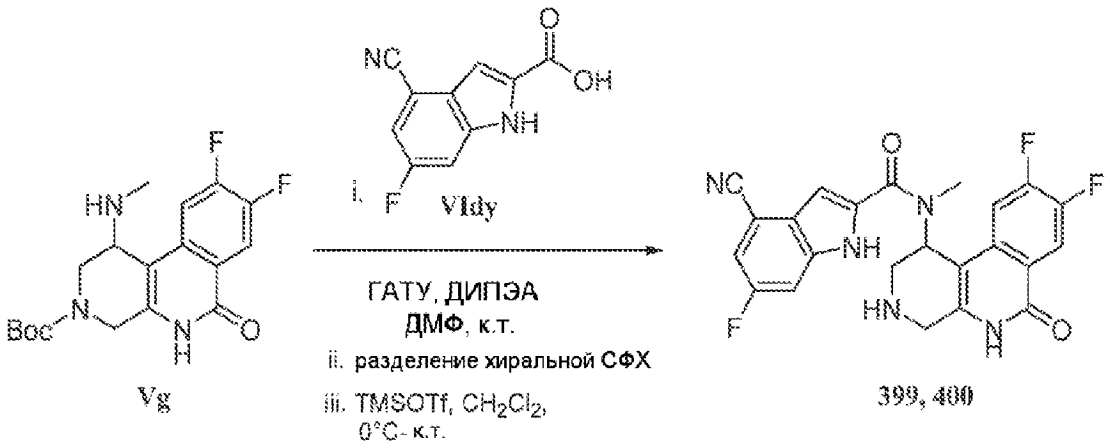
Va 397, 398

Рацемический 5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 5-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIec**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel OJ-3 (30×250 мм) 5мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 397): ЖХМС m/z найдено 417,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,47 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,27 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 8,17 (шс, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,66-7,50 (м, 4H), 7,04 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,14 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,77 мин, Колонка: Chiralpak OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 398): ЖХМС m/z найдено 417,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,47 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,27 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 8,17 (шс, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,66-7,50 (м, 4H), 7,04 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,14 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,34 мин, Колонка: Chiralpak OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 399, 400)

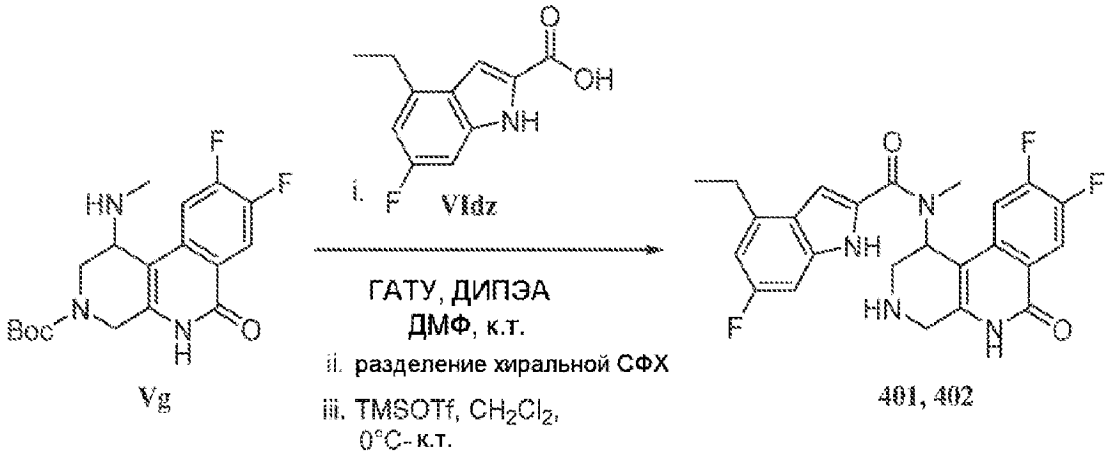


Рацемический трет-бутил 1-(4-циано-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-циано-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdy**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-25:75. Колонка: Chiralpak IA-3 (30×250 мм) 5мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 399): ЖХМС m/z найдено 452,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,34 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,44 (шс, 1H), 11,65 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,62 (д, 1H), 3,19-3,16 (м, 6H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,34 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 400): ЖХМС m/z найдено 452,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,34 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,44 (шс, 1H), 11,65 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,62 (д, 1H), 3,19-3,16 (м, 6H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,45 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 401, 402)

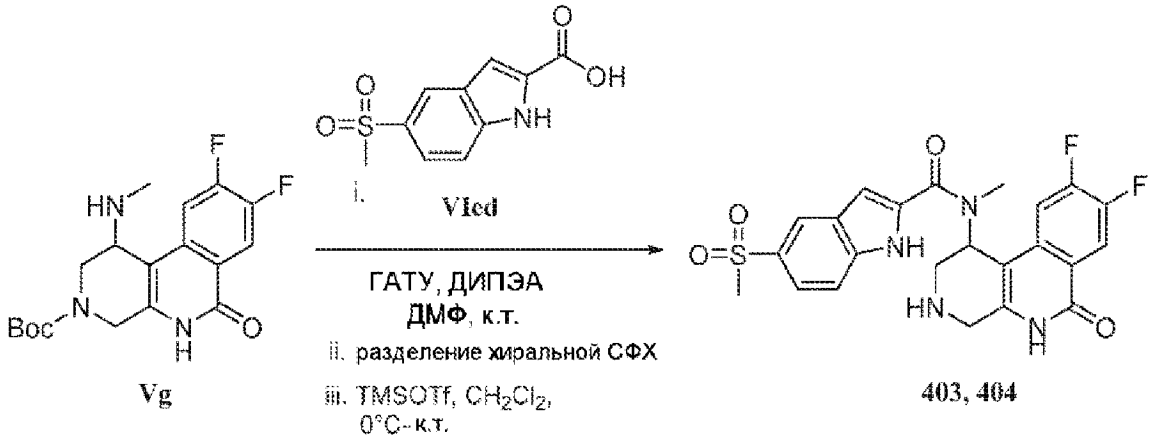


Рацемический *трет*-бутил 1-(4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdz**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-25:75. Колонка: Chiralpak IA-3 (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 401): ЖХМС m/z найдено 455,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,96 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,74 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 8,10 (шс, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,01-6,97 (м, 2H), 6,75 (д, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,21-2,78 (м, 8H), 1,23 (т, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,53 мин, Колонка: Chiralpak OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 402): ЖХМС m/z найдено 455,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,96 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,74 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 8,10 (шс, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,01-6,97 (м, 2H), 6,75 (д, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,21-2,78 (м, 8H), 1,23 (т, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,82 мин, Колонка: Chiralpak OJ-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 20% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 403, 404)



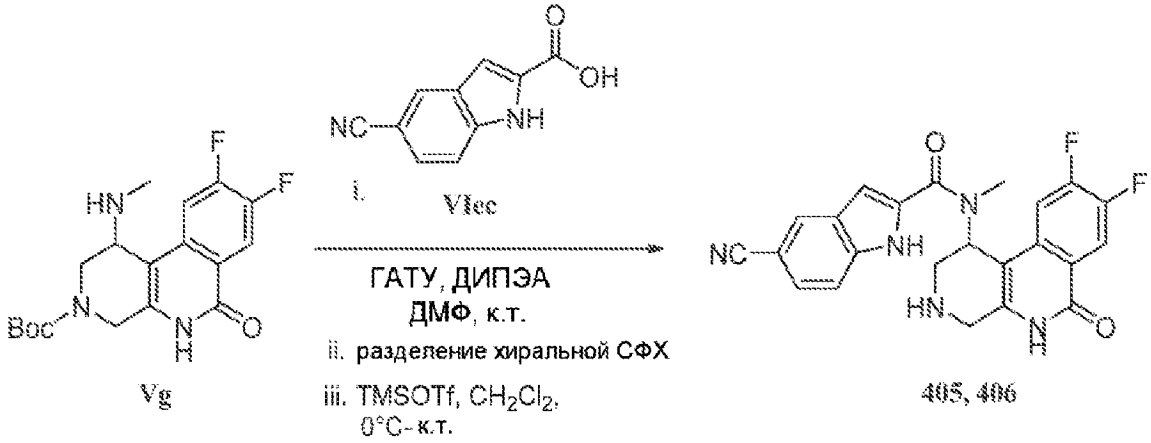
Рацемический трет-бутил 8,9-дифтор-1-(N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIed**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC-3 (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для

соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 403): ЖХМС m/z найдено 487,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,37 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,27 (шс, 1H), 11,65 (шс, 1H), 8,23 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,14 (шс, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,16-2,78 (м, 9H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,04 мин, Колонка: Chiralpak OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 404): ЖХМС m/z найдено 487,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,37 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,27 (шс, 1H), 11,65 (шс, 1H), 8,23 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,14 (шс, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,16-2,78 (м, 9H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,23 мин, Колонка: Chiralpak OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

5-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 405, 406)



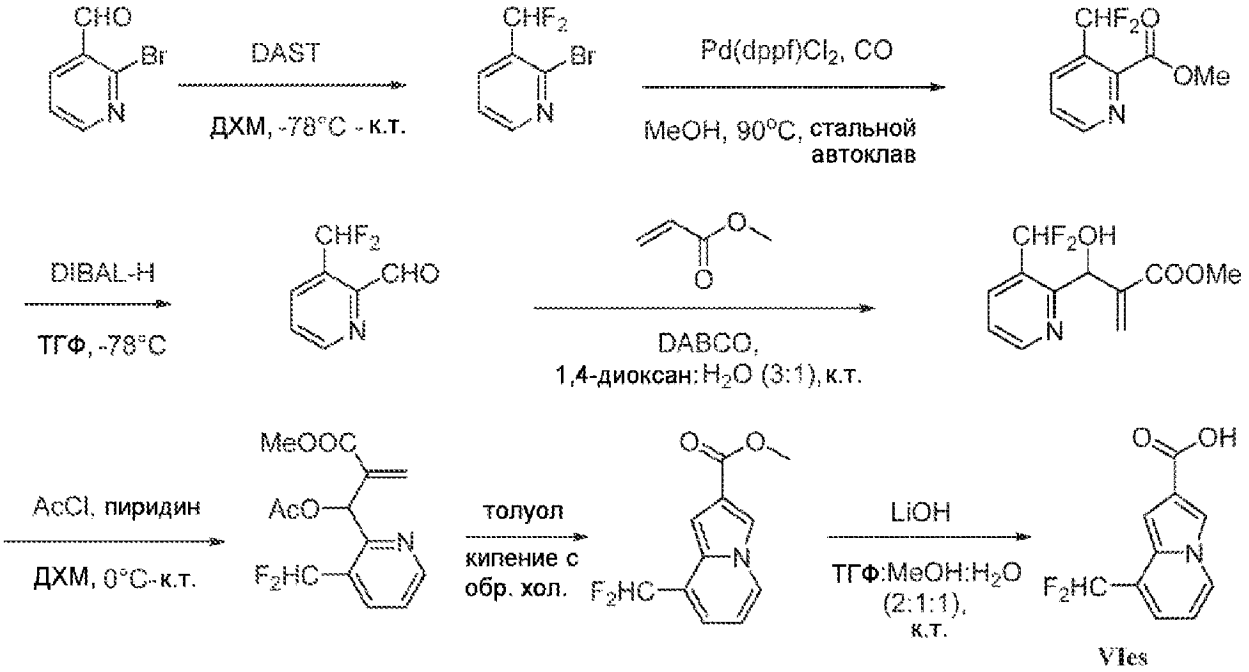
Рацемический трет-бутил 1-(5-циано-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 5-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIec**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (1:1 MeCN-метанол): CO_2-30:70. Колонка: Chiralpak IA-3 (30×250 мм) 5мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 405): ЖХМС m/z найдено 434,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,96 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,29 (шс, 1H), 11,71 (шс, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,90-3,77 (м, 2H), 3,17-3,12 (м, 5H), 2,93-2,91 (м, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,28 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 406): ЖХМС m/z найдено 434,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,96 мин

(Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,29 (шс, 1H), 11,71 (шс, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,90-3,77 (м, 2H), 3,17-3,12 (м, 5H), 2,93-2,91 (м, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,26 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

8-(Дифторметил)индолизин-2-карбоновая кислота (VIes)



Стадия i. К перемешиваемому раствору 2-бромникотинальдегида (10,0 г, 53,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляют по каплям DAST (21,3 мл, 161 ммоль, 3 экв.) при -78°C и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь медленно добавляют на лед и экстрагируют ДХМ (2×200 мл). Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 2-бром-3-(дифторметил)пиридина (5,5 г, 49% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 8,57 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,29 (т, 1H).

Стадия ii. К перемешиваемому раствору 2-бром-3-(дифторметил)пиридина (5,0 г, 24 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляют ацетат калия (4,7 г, 48 ммоль, 2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,88 г, 1,2 ммоль, 0,05 экв.) в 250 мл стальном реакционном сосуде в атмосфере CO (50 ф/кв.д). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой CELITE® и фильтрат выпаривают. Остаток разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагель (100-200 меш) и 15% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил 3-(дифторметил)пиколинат (2,5 г, 55% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 188,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,30 мин

(Способ E).

Стадия iii. К перемешиваемому раствору метил 3-(дифторметил)пиколината (2,50 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (28 мл) добавляют по каплям DIBAL-H (1,0M в ТГФ, 22,6 мл, 22,6 ммоль, 1,7 экв.) при -78°C и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят водн. насыщ. раствором NH_4Cl. Реакционную смесь фильтруют через слой CELITE®, фильтрат сушат над Na_2SO_4 и затем концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 3-(дифторметил)пиколинальдегида (1,4 г, 66% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 160,0 $[M+H]^+$; ВУ=1,09 мин (Способ E).

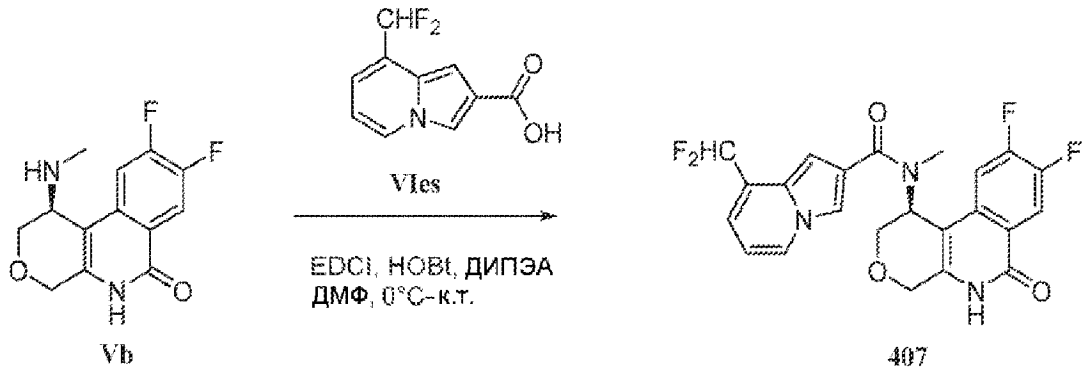
Стадия iv. К перемешиваемому раствору 3-(дифторметил)пиколинальдегида (1,60 г, 10,2 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане:воде (3:1, 50 мл) добавляют метилакрилат (1,10 мл, 12,2 ммоль, 1,2 экв.) и DABCO (68 мг) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют и разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (2×70 мл). Органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищают колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил 2-((3-(дифторметил)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата (1,5 г, 60% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 244,0 $[M+H]^+$; ВУ=1,16 мин (Способ E).

Стадия v. К перемешиваемому раствору метил 2-((3-(дифторметил)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата (1,5 г, 6,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляют пиридин (0,84 мл, 9,3 ммоль, 1,5 экв.) и ацетилхлорид (0,69 мл, 8,6 ммоль, 1,4 экв.) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение разбавляют толуолом (15 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией с использованием силикагель (100-200 меш) и 10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил 8-(дифторметил)индолизин-2-карбоксилата (500 мг, 36% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС m/z найдено 226,1 $[M+H]^+$, ВУ=1,73 мин (Способ E).

Стадия vi. К перемешиваемому раствору метил 8-(дифторметил)индолизин-2-карбоксилат (500 мг, 2,22 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ:вода:MeOH (2:1:1, 10 мл) добавляют LiOH (200 мг, 11,1 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества выпаривают из реакционной смеси и подкисляют водн. раствор $KHSO_4$ (10% масс. в воде) до pH~2. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме с

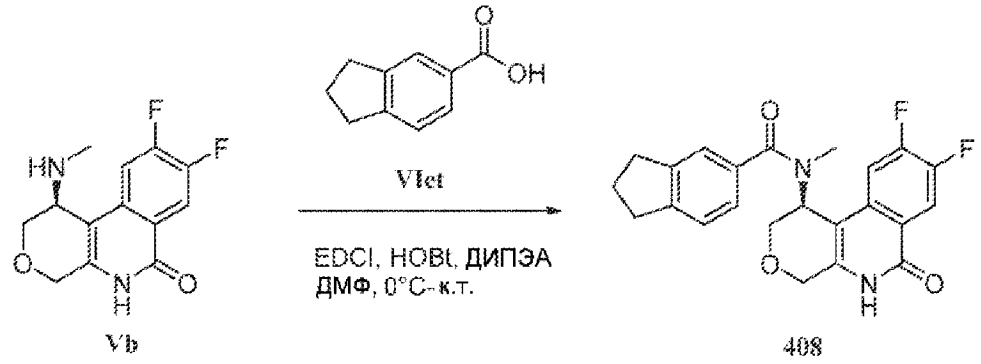
получением 8-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 64% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 212,4 $[M+H]^+$; ВУ=1,40 мин (Способ E).

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 407)



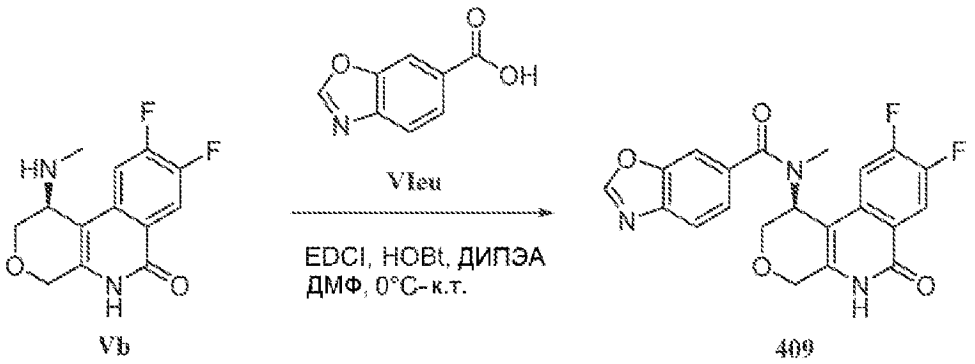
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 8-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIes**). ЖХМС m/z найдено 460,2 [M+H]+; ВУ=3,80 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1H), 8,4 (д, 1H), 8,12 (т, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,33-7,06 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,72 (т, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,06(д, 1H), 3,03 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид (Соединение 408)



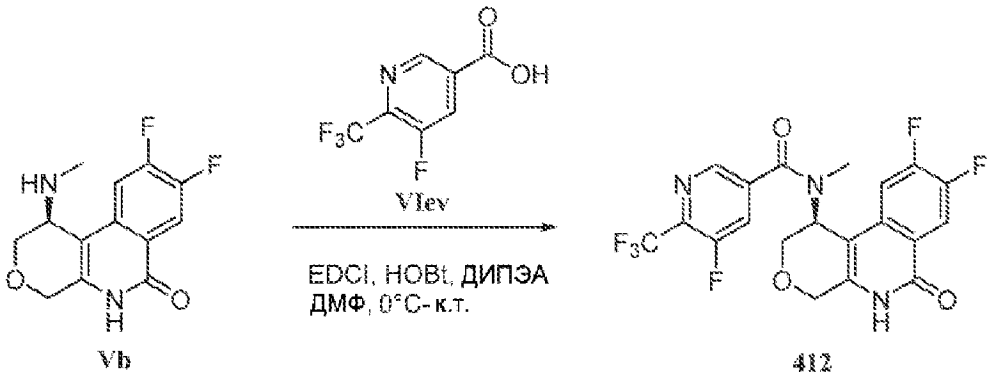
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (**VIet**). ЖХМС m/z найдено 411,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,34 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,12 (д, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 2,87 (т, 4H), 2,70 (с, 3H), 2,02 (т, 2H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид (Соединение 409)



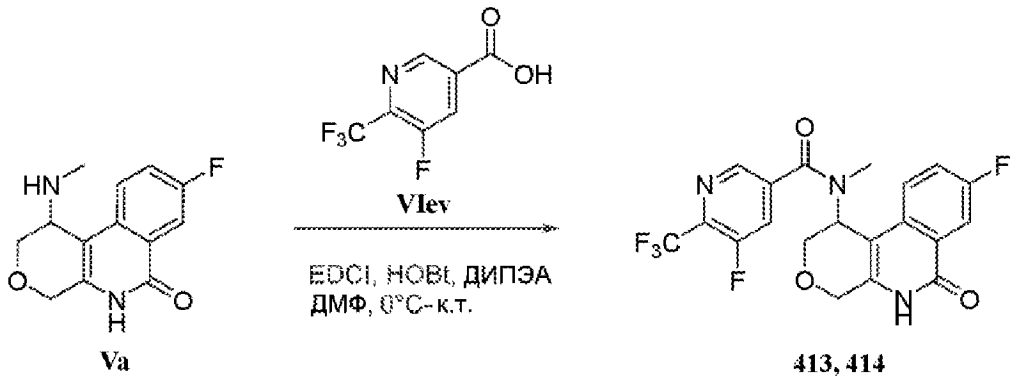
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и бензо[d]оксазол-6-карбоновой кислоты (**VIeu**). ЖХМС m/z найдено 412,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,83 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1H), 8,85 (т, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,41 (д, 1H), 5,761(с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 2,73 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение 412)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 5-фтор-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (**VIev**). ЖХМС m/z найдено 458,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,15 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 1H), 8,67 (шс, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,16 (т, 1H), 7,50 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 2,93 (с, 3H).

5-Фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид (Соединение 413, 414)

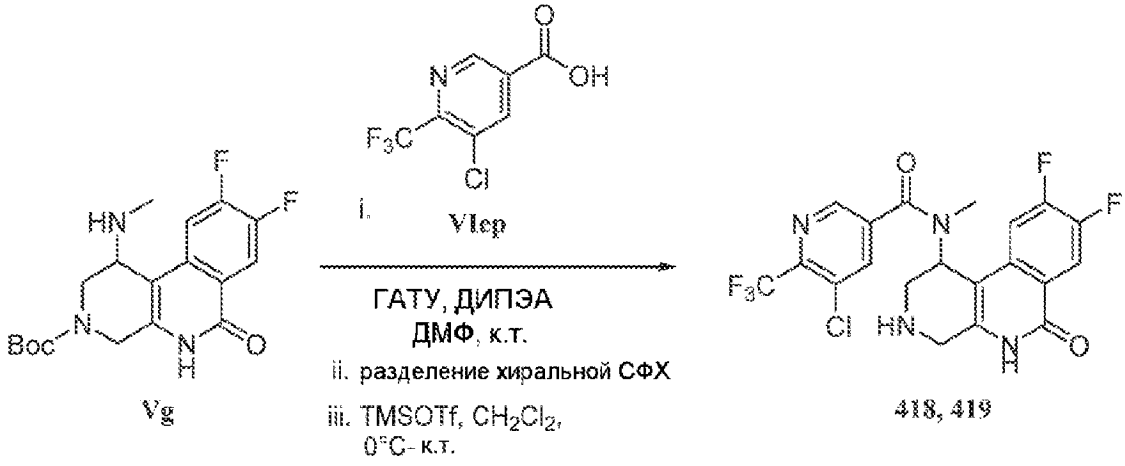


Рацемический 5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 5-фтор-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (**VIev**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-30:70. Колонка: Chiralpak IG (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 413): ЖХМС m/z найдено 440,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,89 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1H), 8,69 (шс, 1H), 8,30 (шс, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,77 (т, 1H), 7,63 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 2,72 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,03 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 414): ЖХМС m/z найдено 440,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,89 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1H), 8,69 (шс, 1H), 8,30 (шс, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,77 (т, 1H), 7,63 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 2,72 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,42 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид (Соединения 418, 419)



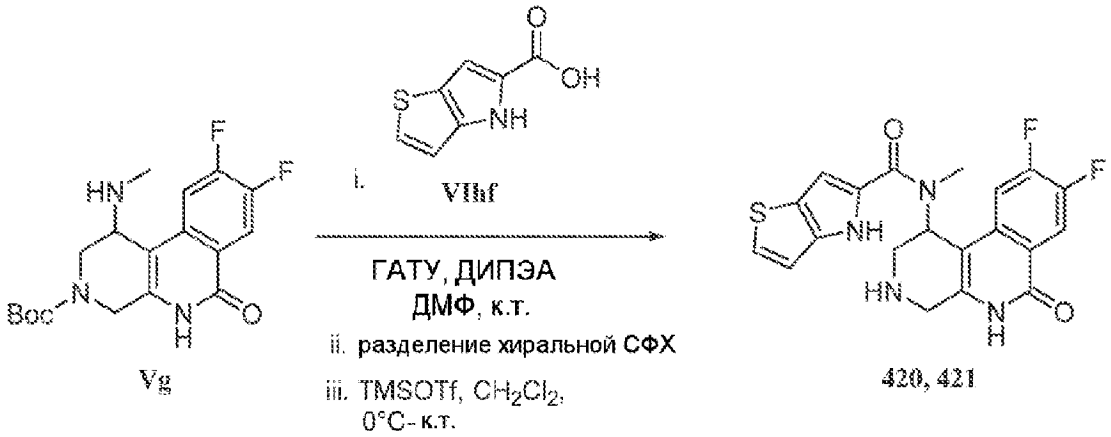
Рацемический трет-бутил 1-(5-хлор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат

синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 5-хлор-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (**VIep**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза Метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 418): ЖХМС m/z найдено 473,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,42 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,73 (шс, 1H), 8,41 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,38 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,36 (д, 1H), 3,12 (д, 1H), 2,76 (с, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=0,79 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 419): ЖХМС m/z найдено 473,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,42 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 8,73 (шс, 1H), 8,41 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,38 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,36 (д, 1H), 3,12 (д, 1H), 2,76 (с, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,61 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединения 420, 421)

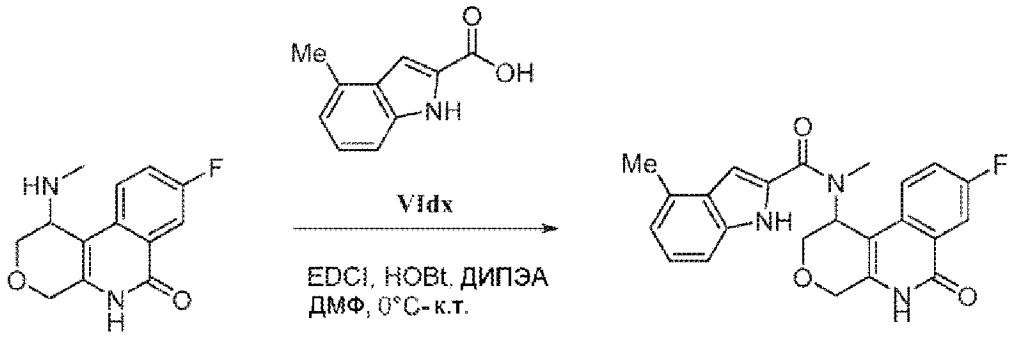


Рацемический трет-бутил 8,9-дифтор-1-(N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhf**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза Метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC-3 (30×250 мм), 5μ, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 420): ЖХМС m/z найдено 415,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,03 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (шс, 1H), 11,63 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,92 (шс, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,11-2,65 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,70 мин, Колонка: Chiralpak OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 421): ЖХМС m/z найдено 415,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,03 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,80 (шс, 1H), 11,63 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,92 (шс, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,11-2,65 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=7,70 мин, Колонка: Chiralpak OD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8-Фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 422, 423)



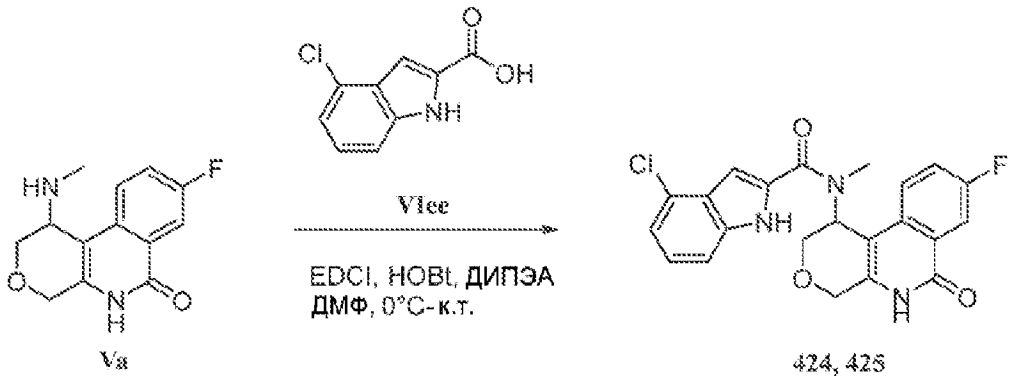
Va 422, 423

Рацемический N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdx**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IA-3 (30×250 мм) 5мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 422): ЖХМС m/z найдено 406,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,15 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,64 (шс, 2H), 7,91 (кв, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,5 (шс, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,1 (т, 1H),)6,9 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,1 (с, 3H), 2,4 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,49 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Ацетонитрил:Метанол)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 423): ЖХМС m/z найдено 406,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,15 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,64 (шс, 2H), 7,91 (кв, 1H), 7,64 (т, 1H), 7,5 (шс, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,1 (т, 1H),)6,9 (д, 1H), 6,67 (д, 1H),,, 5,77 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,1 (с, 3H), 2,4 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=9,61 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Ацетонитрил:Метанол)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 424, 425)

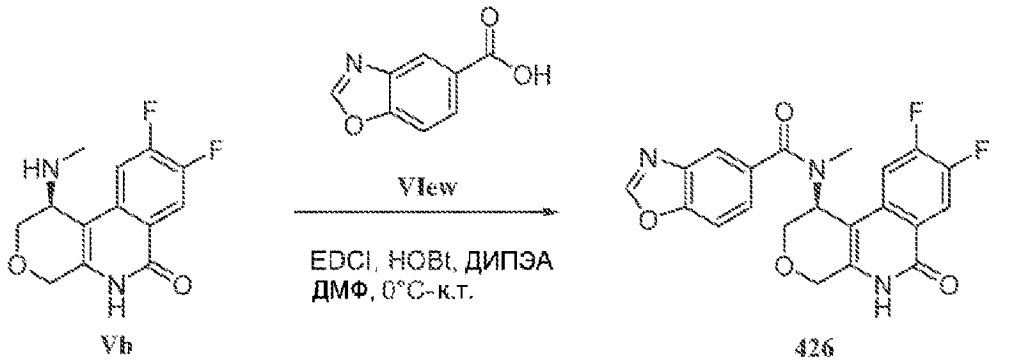


Рацемический 4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIee**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (Ацетонитрил:Метанол)(1:1): CO_2-50:50. Колонка: Chiralpak IA-3 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 424): ЖХМС m/z найдено 426,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,35 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,08 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,55 (шс, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,23 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,85 (шс, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,49 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Ацетонитрил:Метанол)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 425): ЖХМС m/z найдено 406,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,15 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,08 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,55 (шс, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,23 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,85 (шс, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,16 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=8,99 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Ацетонитрил:Метанол)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

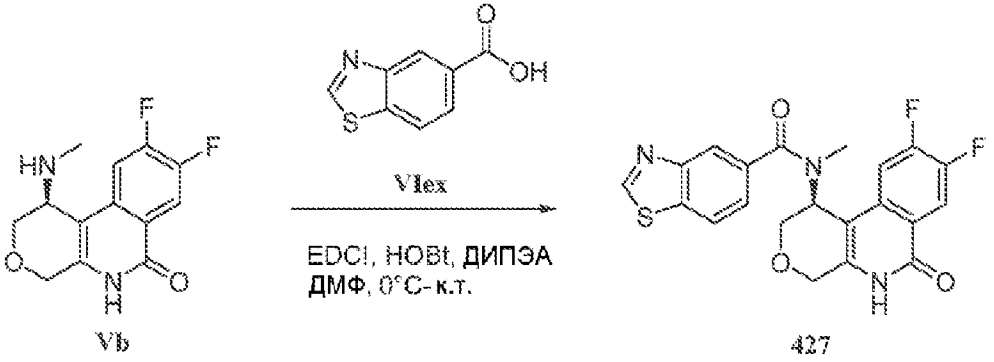
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид (Соединение 426)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-

1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и бензо[d]оксазол-5-карбоновой кислоты (**VIew**). ЖХМС m/z найдено 412,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,89 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1Н), 8,84 (шс, 1Н), 8,16 (т, 1Н), 7,87 (д, 2Н), 7,57-7,45 (м, 2Н), 5,71 (с, 1Н), 4,61 (д, 1Н), 4,49 (д, 1Н), 4,33 (д, 1Н), 4,06 (м, 1Н), 2,73 (с, 3Н).

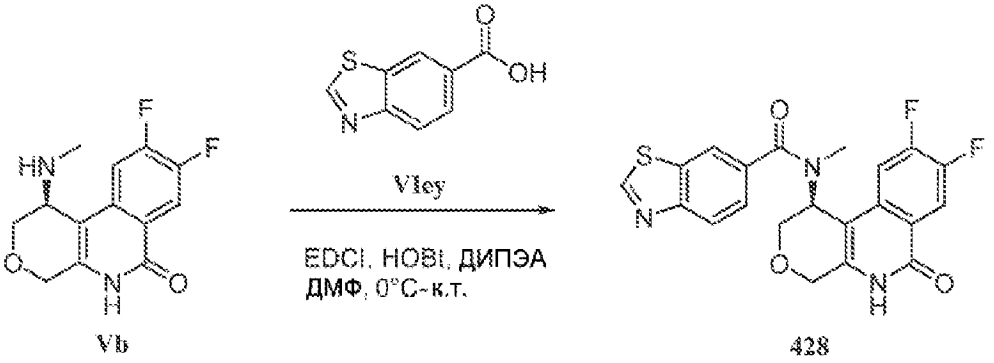
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид (Соединение 427)



Vb 427

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и бензо[d]тиазол-5-карбоновой кислоты (**VIex**). ЖХМС m/z найдено 428,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,14 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1Н), 9,48 (т, 1Н), 8,28 (д, 1Н), 8,17 (т, 2Н), 7,59-7,49 (м, 2Н), 5,74 (с, 1Н), 4,62 (д, 1Н), 4,50 (д, 1Н), 4,35 (д, 1Н), 4,08 (м, 1Н), 2,75 (с, 3Н).

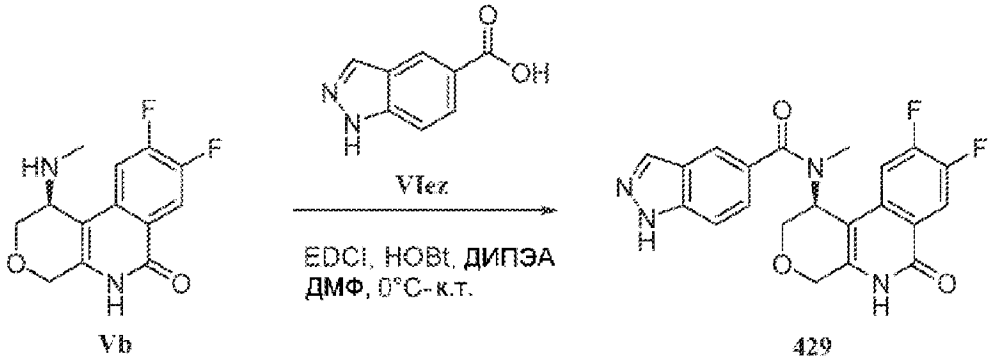
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид (Соединение 428)



Vb 428

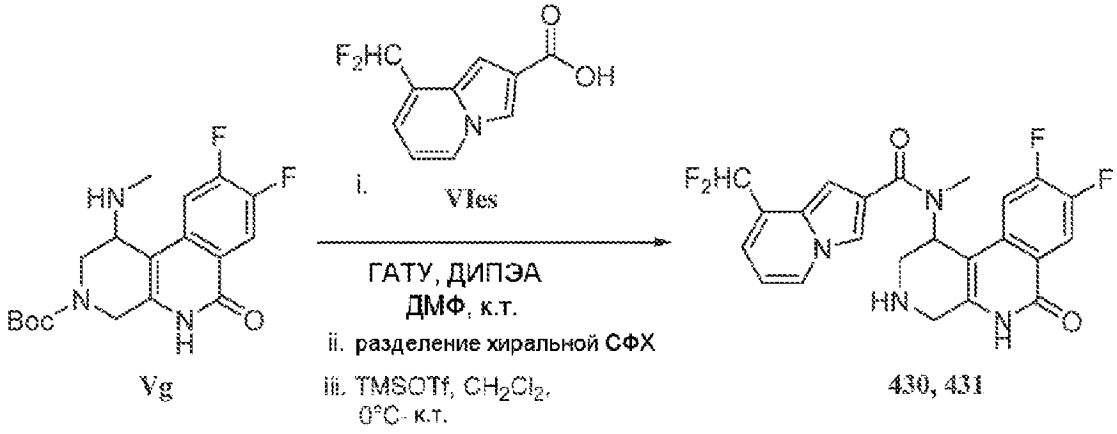
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и бензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (**VIey**). ЖХМС m/z найдено 428,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,06 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (шс, 1Н), 9,48 (с, 1Н), 8,30 (т, 1Н), 8,16 (т, 1Н), 7,56-7,52 (м, 2Н), 5,72 (с, 1Н), 4,62 (д, 1Н), 4,50 (д, 1Н), 4,31 (д, 1Н), 4,07 (д, 1Н), 2,75 (с, 3Н).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1Н-индазол-5-карбоксамид (Соединение 429)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (1S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,2,4,5-тетрагидропирано[3,4-c]изохинолин-6-она (**Vb**) и 1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIez**). ЖХМС m/z найдено 411,3 $[M+H]^+$; ВУ=1,42 мин (Способ E); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,25 (шс, 1H), 11,66 (шс, 1H), 8,15 (т, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,39 (md 1H), 5,71 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 2,77 (с, 3H).

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 430, 431)



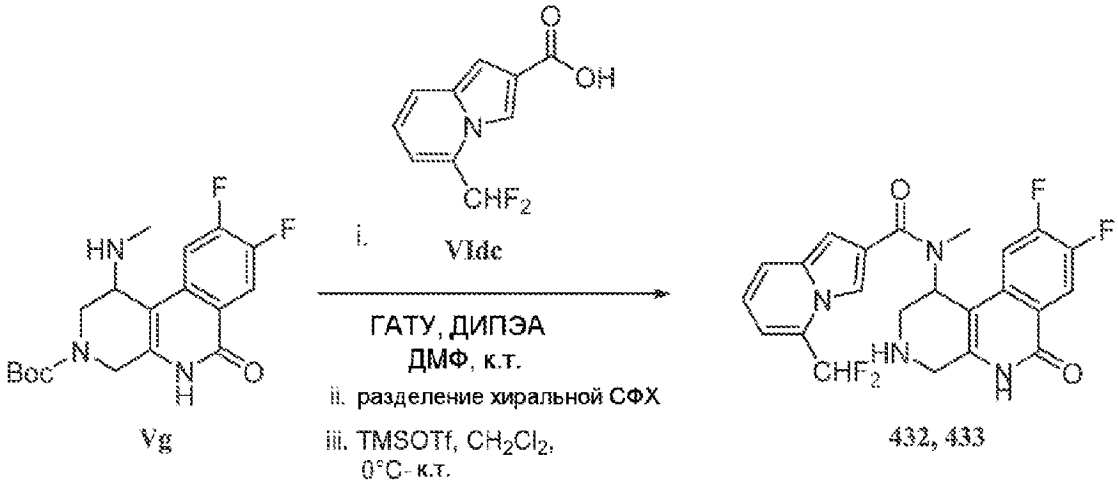
Рацемический *трет*-бутил 1-(8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 8-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIes**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза Метанол:CO_2-40:60. Колонка: Lux Cellulose (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 430): ЖХМС m/z найдено 459,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,01 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,13 (м, 2H), 7,32-7,05 (м, 3H), 6,78-6,95(м, 2H), 5,65 (с, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,50 (д, 1H), 3,48 (д, 1H), 2,76 (с, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,63 мин, Колонка: Chiralpak IG-3

(4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 431): ЖХМС m/z найдено 459,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,01 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,13 (м, 2Н), 7,32-7,05 (м, 3Н), 6,78-6,95(м, 2Н), 5,65 (с, 1Н), 3,80 (д, 1Н), 3,66 (д, 1Н), 3,50 (д, 1Н), 3,48 (д, 1Н), 2,76 (с, 4Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,33 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид (Соединения 432, 433)



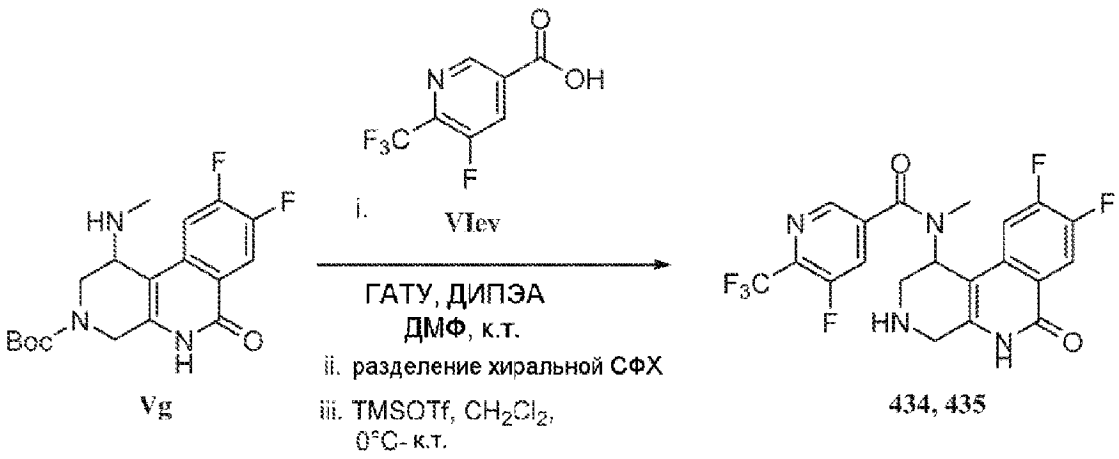
Рацемический *трет*-бутил 1-(5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2Н)-карбоксилатсинтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2Н)-карбоксилата (**Vg**) и 5-(дифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (**VIdc**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза [(0,2% 7 М метанольный аммиак (Метанол:АЦН)(1:1)]: CO_2-40:60. Колонка: Lux Cellulose-2 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 432): ЖХМС m/z найдено 459,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,09 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1Н), 8,13 (шс, 1Н), 7,90 (шс, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,54-7,28 (м, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 6,93 (м, 2Н), 5,64 (с, 1Н), 3,87 (д, 1Н), 3,80 (д, 1Н), 3,2- 3,13 (м, 2Н), 2,99 (с, 4Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,60 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 433): ЖХМС m/z найдено 459,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,09 мин (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (шс, 1Н), 8,13 (шс, 1Н), 7,90 (шс, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,54-7,28 (м, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 6,93 (м, 2Н), 5,64 (с, 1Н), 3,87 (д, 1Н), 3,80 (д, 1Н), 3,2- 3,13 (м, 2Н), 2,99 (с, 4Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,08 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0

г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид (Соединения 434, 435)

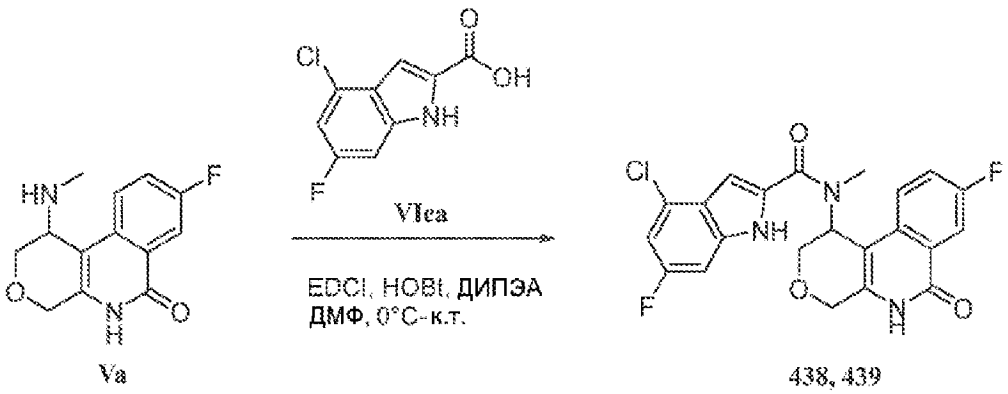


Рацемический *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 5-фтор-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (**VIev**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза Метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 434): ЖХМС m/z найдено 457,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,19 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,63 (шс, 1H), 8,64 (шс, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,36 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,32 (д, 1H), 3,14 (д, 1H), 2,76 (с, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=0,90 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 435): ЖХМС m/z найдено 457,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,19 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,63 (шс, 1H), 8,64 (шс, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,36 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,32 (д, 1H), 3,14 (д, 1H), 2,76 (с, 4H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,84 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 438, 439)

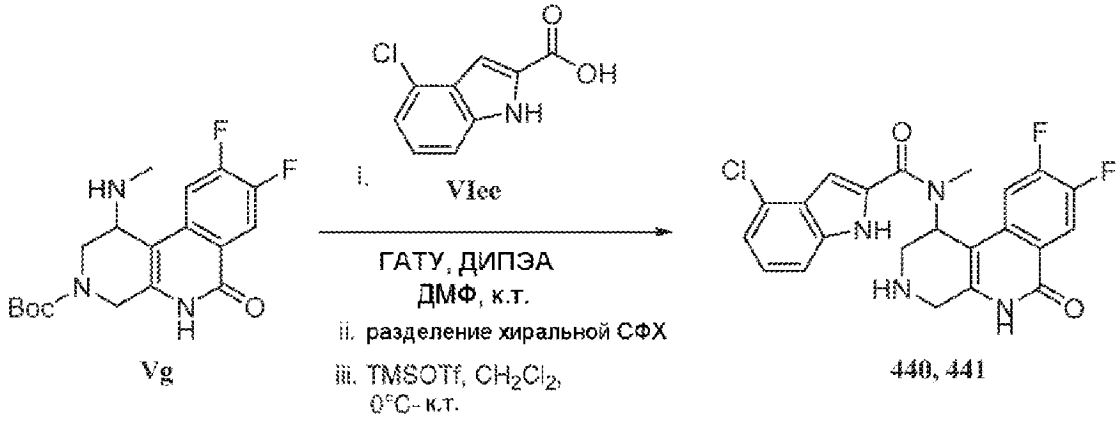


Рацемический 4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIea**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза (Ацетонитрил:Метанол)(1:1):CO_2-50:50. Колонка: Chiralpak IA-3 (30×250 мм), 5μ, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 438): ЖХМС m/z найдено 444,0 $[M+H]^+$; ВУ=4,59 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,90 (шс, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,21-7,13 (м, 2H), 6,87 (шс, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,20 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Ацетонитрил:Метанол)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 439): ЖХМС m/z найдено 444,0 $[M+H]^+$; ВУ=4,59 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,90 (шс, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,21-7,13 (м, 2H), 6,87 (шс, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,15 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,17 мин, Колонка: Chiralpak IA-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (Ацетонитрил:Метанол)(1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 440, 441)



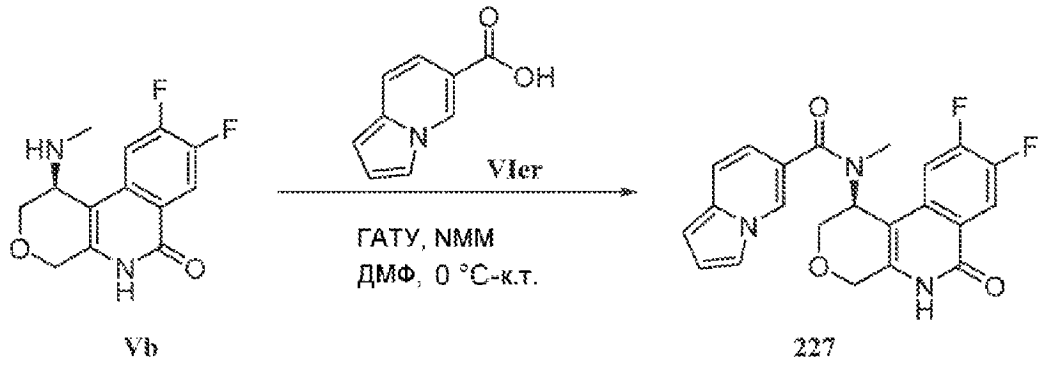
Рацемический *трет*-бутил 1-(4-хлор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического *трет*-бутил

8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIee**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза Метанол:CO_2-30:70. Колонка: Chiralpak IA (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по методике, аналогичной описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 440): ЖХМС m/z найдено 443,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,63 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (шс, 1H), 11,74 (шс, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,10-3,80 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,12 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,79 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 441): ЖХМС m/z найдено 443,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,63 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (шс, 1H), 11,74 (шс, 1H), 8,14 (т, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,10-3,80 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,12 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=8,01 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

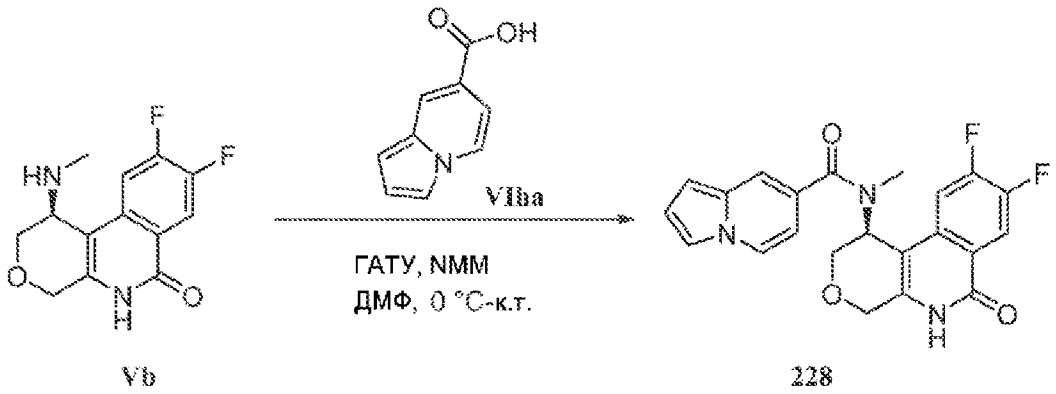
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид (Соединение 227)



Vb 227

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и индолизин-6-карбоновой кислоты (**VIer**). ЖХМС m/z найдено 410,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,65 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,41 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,47 (д, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,67 (д, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,36 (д, 1H), 4,11 (дд, 1H), 3,00 (с, 3H).

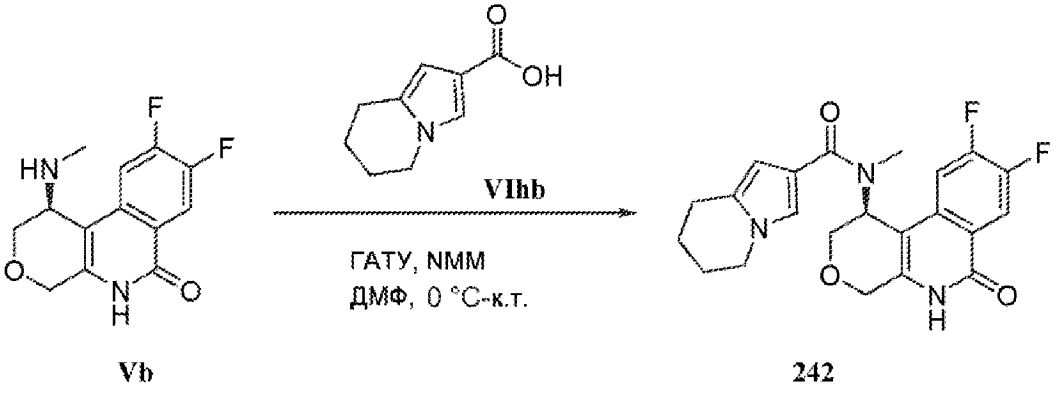
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид (Соединение 228)



Vb 228

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и индолизин-7-карбоновой кислоты (**VIha**). ЖХМС m/z найдено 410,3 $[M+H]^+$; ВУ=4,61 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,33-8,26 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,56 (м, 2H), 5,65 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 2,84 (с, 3H).

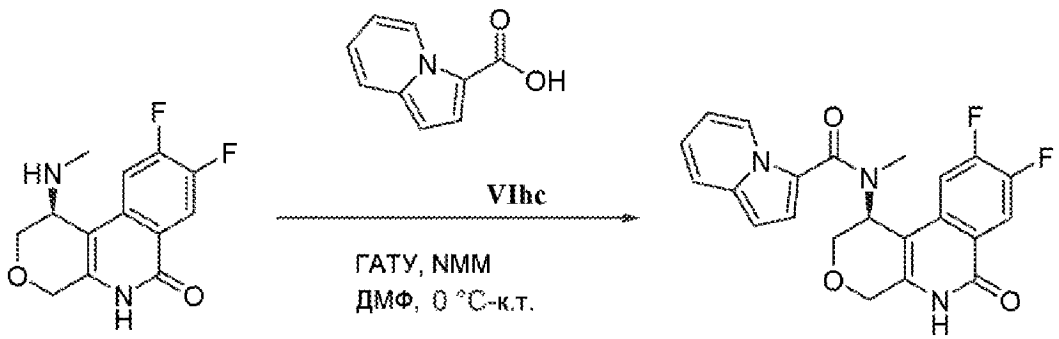
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид (Соединение 242)



Vb 242

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоновой кислоты (**VIhb**). ЖХМС m/z найдено 414,3 $[M+H]^+$; ВУ=5,24 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,50 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,14-6,09 (м, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,77 (д, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,95 (т, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,75 (т, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,82 (м, 2H).

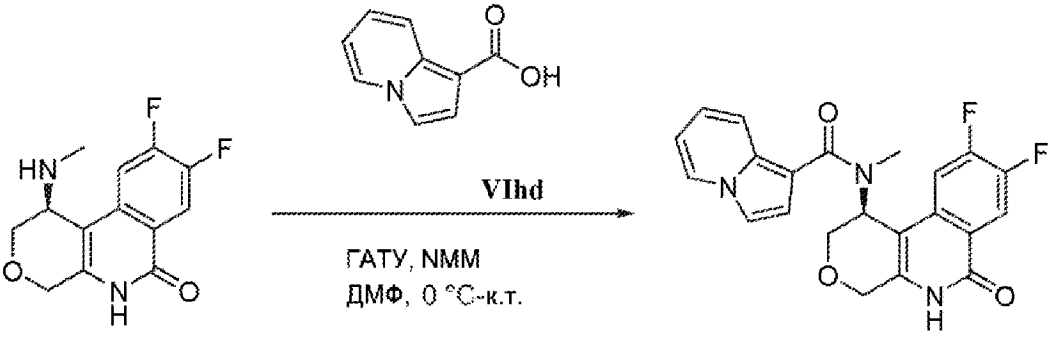
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид (Соединение 248)



Vb **248**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и индолизин-3-карбоновой кислоты (**VIhc**). ЖХМС m/z найдено 410,3 $[M+H]^+$; ВУ=5,89 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,13 (с, 1H), 9,17 (м, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,80-6,72 (м, 1H), 6,46 (м, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,78 (д, 1H), 4,69-4,60 (м, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,17-4,07 (м, 1H), 3,20 (с, 3H).

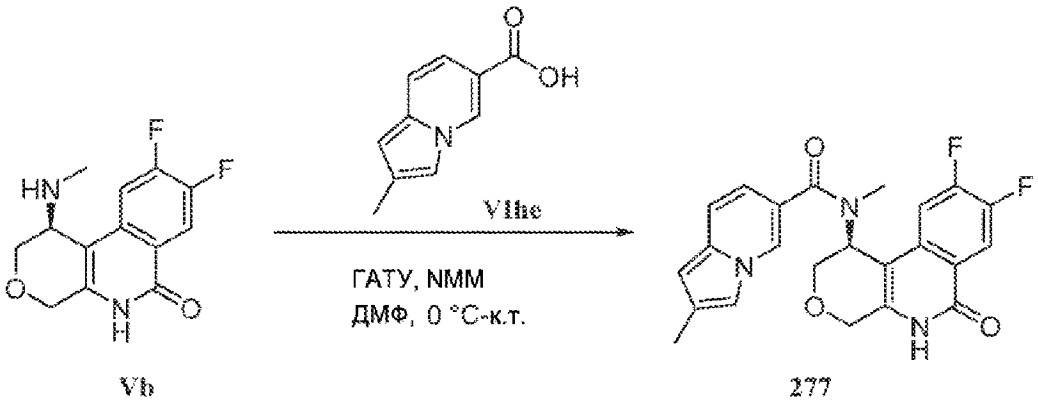
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид (Соединение 261)



Vb **261**

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и индолизин-1-карбоновой кислоты (**VIhd**). ЖХМС m/z найдено 410,3 $[M+H]^+$; ВУ=5,67 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,16 (с, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,05-7,93 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,67 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,77 (д, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,13 (с, 3H).

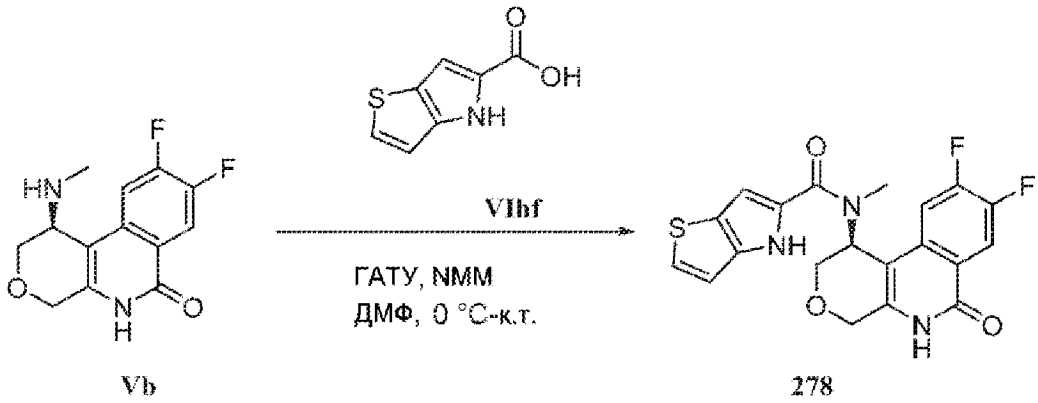
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид (Соединение 277)



Vb 277

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2-метилиндолизин-6-карбоновой кислоты (**VIhe**). ЖХМС m/z найдено 424 $[M+H]^+$; ВУ=3,03 мин (Способ С); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,66-5,60 (м, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

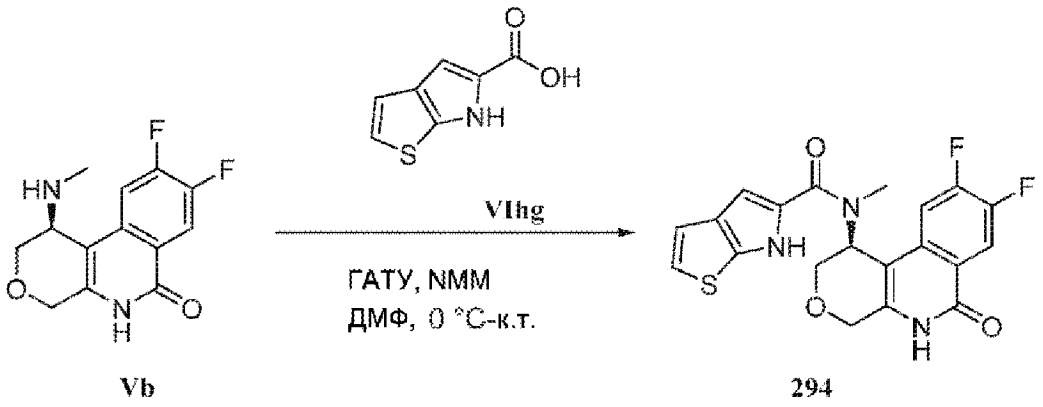
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединение 278)



Vb 278

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhf**). ЖХМС m/z найдено 416 $[M+H]^+$; ВУ=2,87 мин (Способ С); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,52-4,42 (м, 1H), 4,12 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,13 (с, 3H).

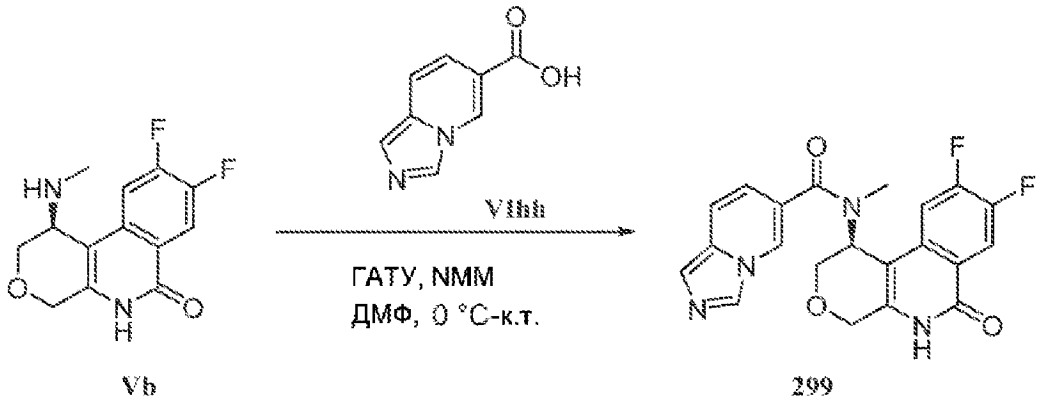
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединение 294)



Vb 294

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhg**). ЖХМС m/z найдено 416 $[M+H]^+$; ВУ=2,89 мин (Способ С); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,51-4,42 (м, 1H), 4,12 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,13 (с, 3H).

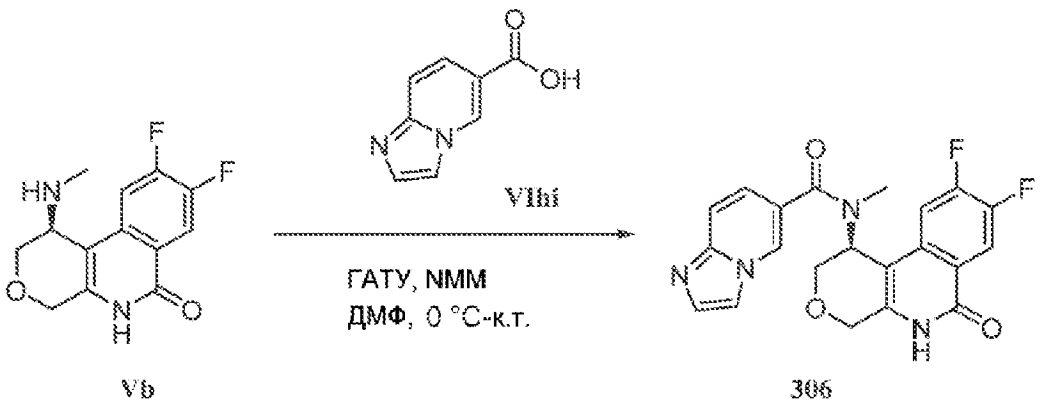
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид (Соединение 299)



Vb 299

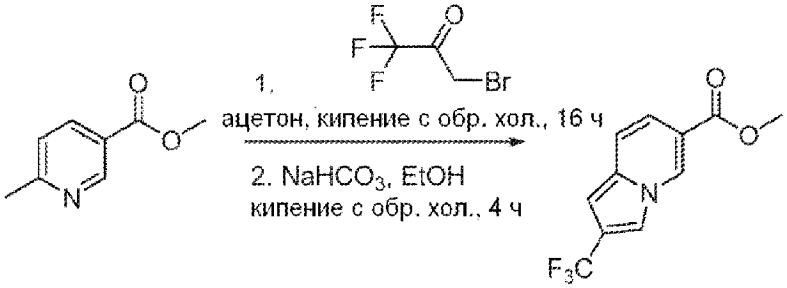
Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и имидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (**VIhh**). ЖХМС m/z найдено 411 $[M+H]^+$; ВУ=2,02 мин (Способ С); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,64-8,59 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,14 (м, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 2,85 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид (Соединение 306)

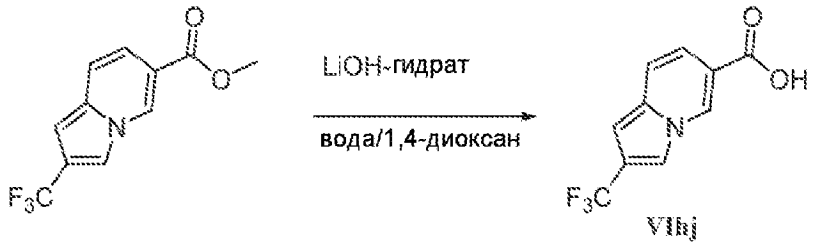


Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (**VIhi**). ЖХМС m/z найдено 411 $[M+H]^+$; ВУ=1,80 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,19-8,09 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,28 (д, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 2,85 (с, 3H).

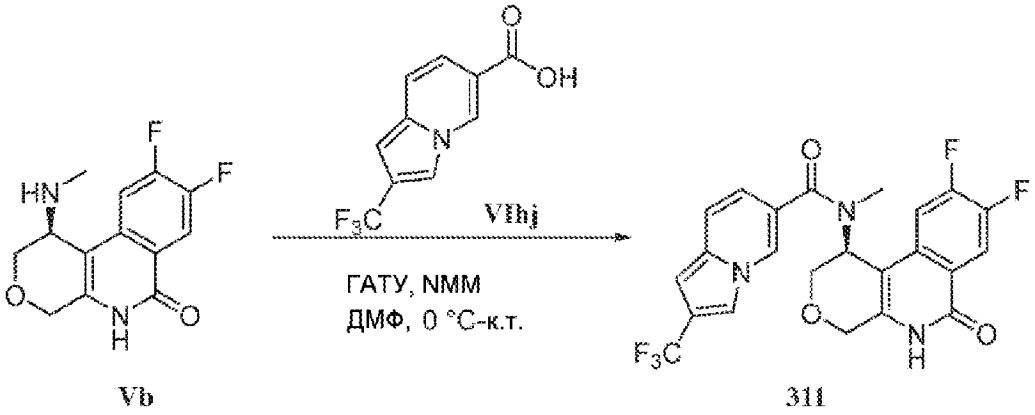
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид (Соединение 311)



Стадия i: Смесь метил 6-метилпиридин-3-карбоксилата (1,00 г, 6,62 ммоль) и 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-она (0,81 мл, 7,80 ммоль) в 3 мл ацетона нагревают до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Летучие вещества выпаривают, и продукт растирают с 5% этилацетатом в гексане, сушат над сульфатом натрия и далее берут неочищенным. Бикарбонат натрия (0,98 г, 11,7 ммоль) добавляют к раствору неочищенного бромида метил 6-метил-1-(3,3,3-трифтор-2-оксо-пропил)пиридин-1-ий-3-карбоксилата (2,00 г, 5,85 ммоль) в 10 мл этанола. Смесь нагревают до кипения с обратным холодильником. После кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтруют через слой хлопка и выпаривают досуха. Полученное темное масло помещают в 50 мл ДХМ и промывают водой (25 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл). Органические слои сушат над сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/Гексан 5-30%) с получением метил 2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксилата (0,18 г, 13%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,72 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,33-7,19 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 3,94 (с, 3H).

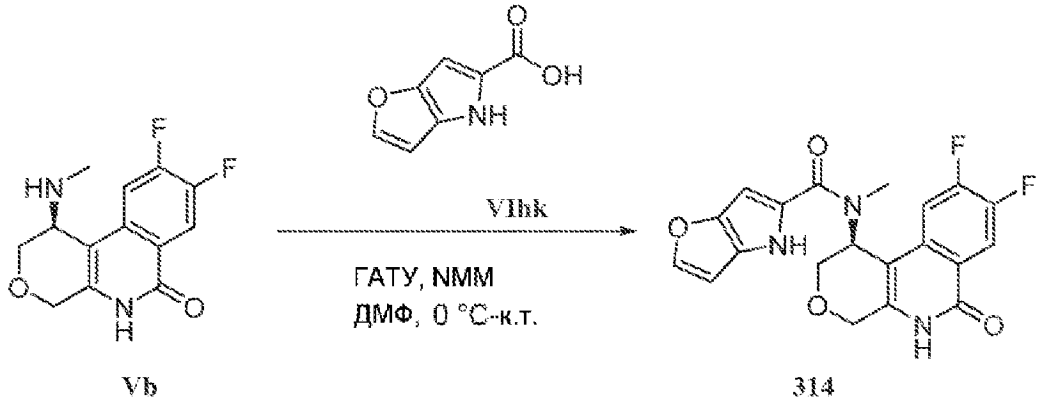


Стадия ii: Раствор гидрата гидроксида лития (35 мг, 0,82 ммоль) в 2 мл воды медленно добавляют к раствору метил 2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксилата (100 мг, 0,41 ммоль) в 3 мл 1,4-диоксана. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, летучие вещества удаляют in vacuo. Остаток подкисляют до pH=1 с 2 N HCl. Полученный осадок собирают вакуумной фильтрацией, и сушат in vacuo с получением 2-(трифторметил)индолизин-6-карбоновой кислоты (**VIhj**, 75 мг, 80%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,19 (с, 1H), 9,10 (м, 1H), 8,26 (т, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,22 (м, 1H), 6,81 (с, 1H).



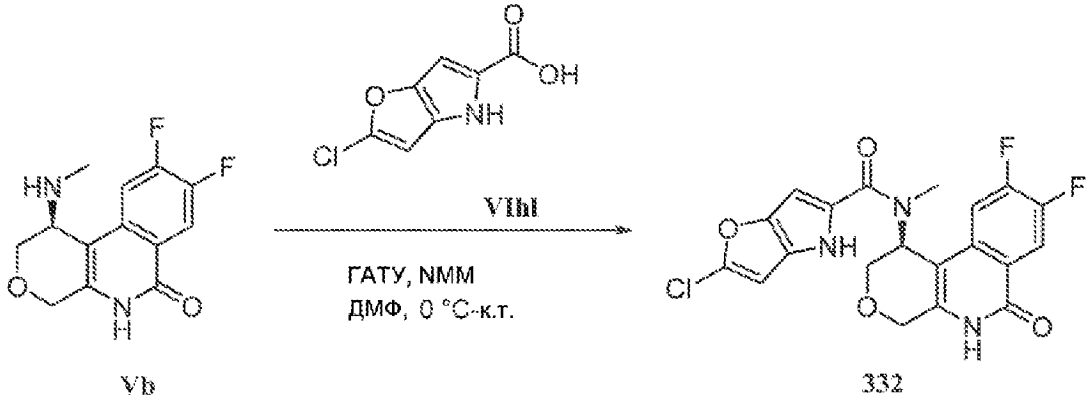
Стадия iii: Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) 2-(трифторметил)индолизин-6-карбоновой кислоты (**VIhj**). ЖХМС m/z найдено 478 $[M+H]^+$; ВУ=3,27 мин (Способ C); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,14 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,48 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,68-5,62 (м, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 2,85 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединение 314)



Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhk**). ЖХМС m/z найдено 400,3 $[M+H]^+$; ВУ=3,45 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 11,45 (с, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,11 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,09 (с, 3H).

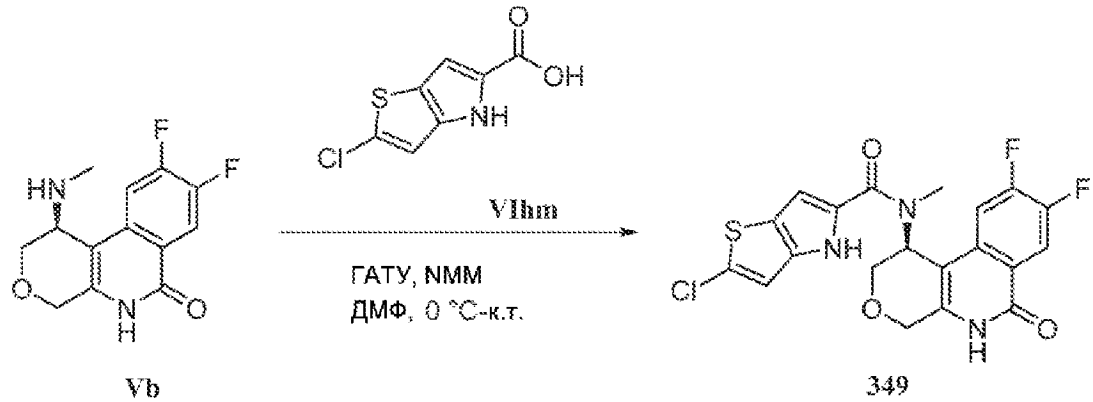
(S)-2-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединение 332)



Vb 332

Энантиомерно чистый (S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2-хлор-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhl**). ЖХМС m/z найдено 434,2/436,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,18 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,70 (с, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,09 (д, 1H), 3,99 (д, 1H), 3,06 (с, 3H).

(S)-2-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединение 349)

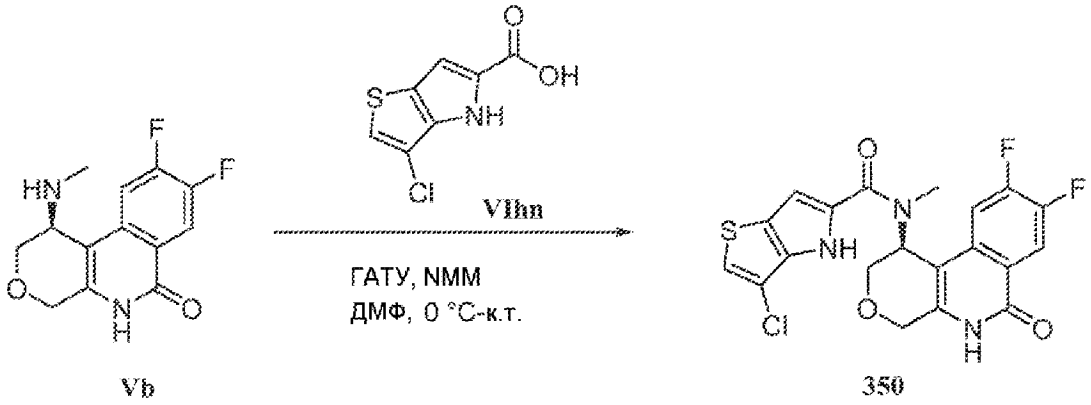


Vb 349

Энантиомерно чистый (S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид

синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2-хлор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhm**). ЖХМС m/z найдено 450,1/452,0 $[M+H]^+$; ВУ=4,56 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (с, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,12 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,11 (с, 3H).

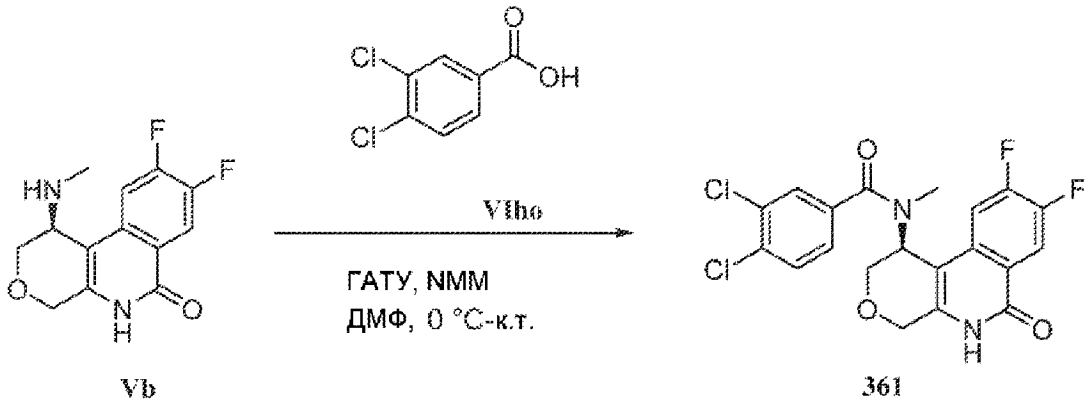
(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединение 350)



Vb 350

Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-хлор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhn**). ЖХМС m/z найдено 450,0 $[M+H]^+$; ВУ=4,33 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,35 (с, 1H), 11,74 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,46 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,14 (д, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,10 (с, 3H).

(S)-3,4-Дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид (Соединение 361)

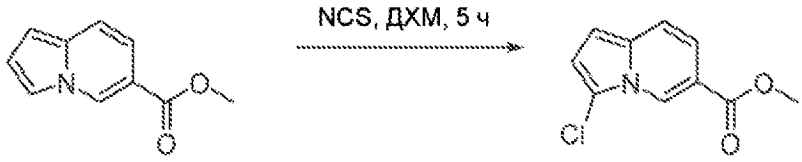


Vb 361

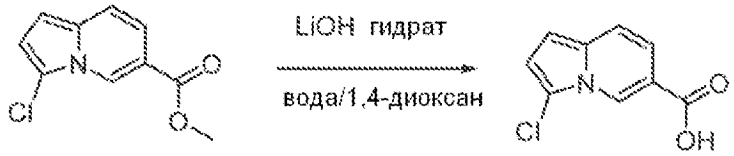
Энантиомерно чистый ((S)-3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3,4-дихлорбензойной кислоты (**VIho**).

ЖХМС m/z найдено 439,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,56 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,78-7,69 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 5,65 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,00 (м, 1H), 2,70 (с, 3H).

(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид (Соединение 366)

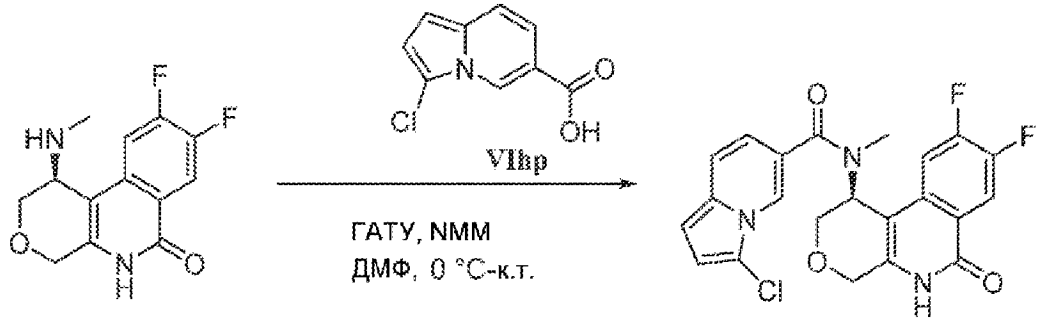


Стадия i: Суспензию N-хлорсукцинимида (34 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (0,30 мл) добавляют к 0°C раствору метил индолизин-6-карбоксилата (40 мг, 0,23 ммоль) в 0,2 мл ДХМ (0,2 мл) в обернутой фольгой колбе. Через 30 минут, реакционную смесь разбавляют 15 мл EtOAc, и промывают насыщенным тиосульфатом натрия (2×3 мл) и 3 мл насыщенным раствором соли. Органические слои сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Очистка флэш-хроматографией (силикагель, ДХМ/гексан 20-80%) дает чистый метил 3-хлориндолизин-6-карбоксилат (36 мг, 76%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,75 (дт, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,29-7,18 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 6,51 (дд, 1H), 3,94 (с, 3H).



VIhp

Стадия ii: Раствор гидрата гидроксида лития (10 мг, 0,23 ммоль) в 0,6 мл воды добавляют к раствору метил 3-хлориндолизин-6-карбоксилата (32 мг, 0,15 ммоль) в 0,5 мл 1,4-диоксана. После перемешивания при комнатной температуре в течение 150 минут, смесь подкисляют до pH=1 с 2N HCl. Смесь экстрагируют EtOAc (3×4 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют, и выпаривают на роторе с получением 3-хлориндолизин-6-карбоновой кислоты (**VIhp**, 29 мг, 97,5%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,75 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,22 (дд, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,58 (д, 1H).

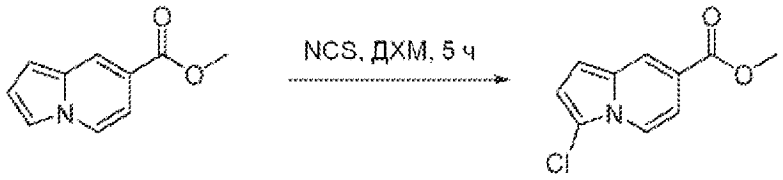


Vb 366

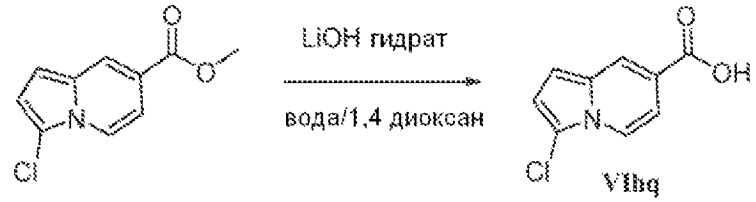
Стадия iii: Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-

тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-хлориндолизин-6-карбоновой кислоты (**VIhp**). ЖХМС m/z найдено 444,1/446,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,46 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18-8,08 (м, 1H), 7,61-7,49 (м, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,78-6,71 (м, 1H), 6,62 (д, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 2,82 (с, 3H).

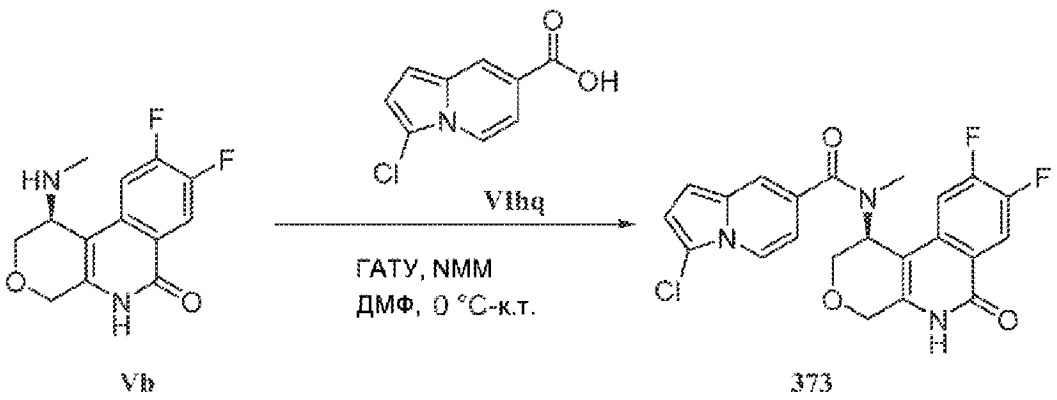
(S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид (Соединение 373)



Стадия i: N-Хлорсукцинимид (105 мг, 0,78 ммоль) добавляют 3 порциями к 0°C раствору метил индолизин-7-карбоксилата (125 мг, 0,71 ммоль) в 0,2 мл ДХМ в обернутой фольгой колбе. Через 5 ч при 0°C, реакционную смесь разбавляют 15 мл EtOAc, и промывают насыщенным тиосульфатом натрия, (2×3 мл), и 3 мл насыщенным раствором соли. Органические слои сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Очистка флэш-хроматографией (силикагель, ДХМ/гексан 0-50%) дает чистый метил 3-хлориндолизин-7-карбоксилат (**VIhq**, 72 мг, 48%). ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,19 (м, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,30-7,17 (м, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,78-6,72 (м, 1H), 3,92 (с, 3H).



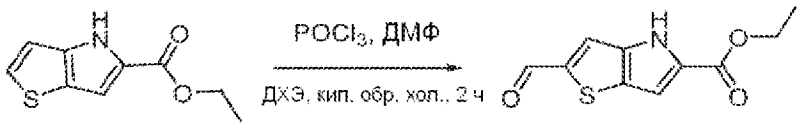
Стадия ii: Раствор гидрата гидроксида лития (17 мг, 0,40 ммоль) в 1 мл воды добавляют к раствору метил 3-хлориндолизин-7-карбоксилата (56 мг, 0,27 ммоль) в 1 мл 1,4-диоксана. Через 3 ч, смесь подкисляют до pH=1 с 2N HCl. Смесь экстрагируют EtOAc (3×4 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют, и выпаривают с получением 3-хлориндолизин-7-карбоновой кислоты (45 мг, 86%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,93 (с, 1H), 8,23-8,10 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,03 (дд, 1H), 6,94-6,86 (м, 1H).



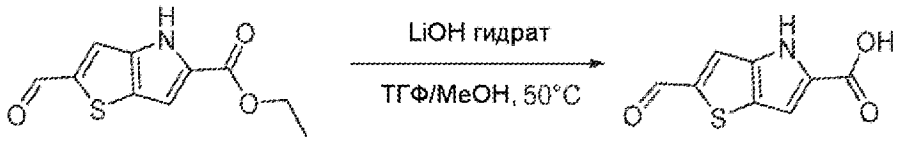
Vb 373

Стадия iii: Энантиомерно чистый (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 3-хлориндолизин-7-карбоновой кислоты (**VIhq**). ЖХМС m/z найдено 444,2/446,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,48 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,18-8,11 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (т, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,85-6,77 (м, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 2,84 (с, 3H).

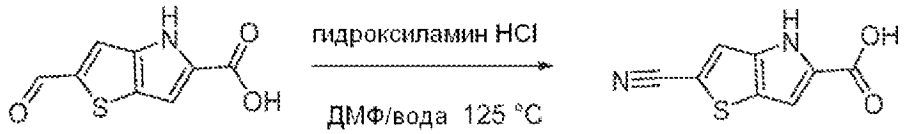
((S)-2-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединение 468)



Стадия i: Оксихлорид фосфора (V) (0,48 мл, 5,13 ммоль) добавляют по каплям к раствору N, N-диметилформамида (0,60 мл, 7,70 ммоль) в 10 мл 1,2-дихлорэтана. Через 30 минут, добавляют раствор этил 4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилата (0,50 г, 2,57 ммоль) в 14 мл 1,2-дихлорэтана. Смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения, смесь медленно выливают в 20 мл воды, затем выпаривают при пониженном давлении для удаления 1,2-дихлорэтана. Смесь экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным бикарбонатом натрия (2×20 мл) и 20 мл насыщенным раствором соли, и сушат над сульфатом натрия. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/ДХМ 0-40%) с получением этил 6-формил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилата (198 мг, 35%) в виде первого элюируемого региоизомера и этил 2-формил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилат (162 мг, 28%) в виде второго элюируемого региоизомера. Этил 2-формил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилат: ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,93 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,16 (м, 1H), 4,41 (кв, 2H), 1,41 (т, 3H).

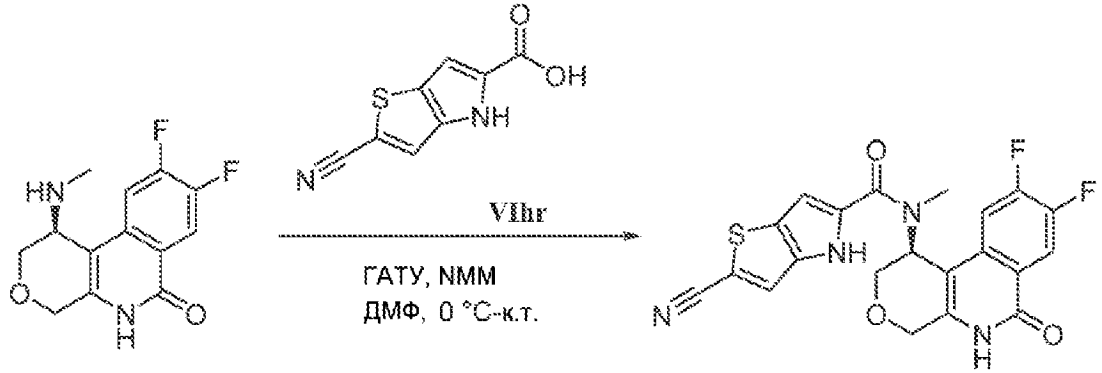


Стадия ii: Получают раствор этил 2-формил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилата (160 мг, 0,73 ммоль) в 3,4 мл ТГФ и 2,3 мл MeOH. Добавляют раствор гидрата гидроксида лития (122 мл, 2,90 ммоль) в 1,2 мл воды. Смесь нагревают до 50°C в течение ночи. Летучие вещества удаляют in vacuo. Водный остаток подкисляют до pH=1 с 2 N HCl. Образуется рыжевато-коричневый осадок. Осадок собирают вакуумной фильтрацией и сушат in vacuo с получением 2-формил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (70 мг). Фильтрат экстрагируют 30 мл EtOAc. Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют 40 мл EtOAc. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют, выпаривают на роторе, и сушат in vacuo. Продукт объединяют с указанным выше продуктом с получением неочищенного 2-формил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (145 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,13 (с, 1H), 12,47 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,12 (м, 1H).



VIhr

Стадия iii: Смесь неочищенной 2-формил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (75 мг, 0,38 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (59 мг, 0,85 ммоль) в 2M безводного ДМФ нагревают до 125°C в течение ночи. Летучие вещества удаляют in vacuo. Полученный остаток суспендируют в 15 мл воды и 15 мл EtOAc, и слои отделяют. Водный слой экстрагируют 2×15 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия, выпаривают досуха и сушат в высоком вакууме с получением неочищенной 2-циано-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhr**, 72 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,13 (с, 1H), 12,52-12,46 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H).

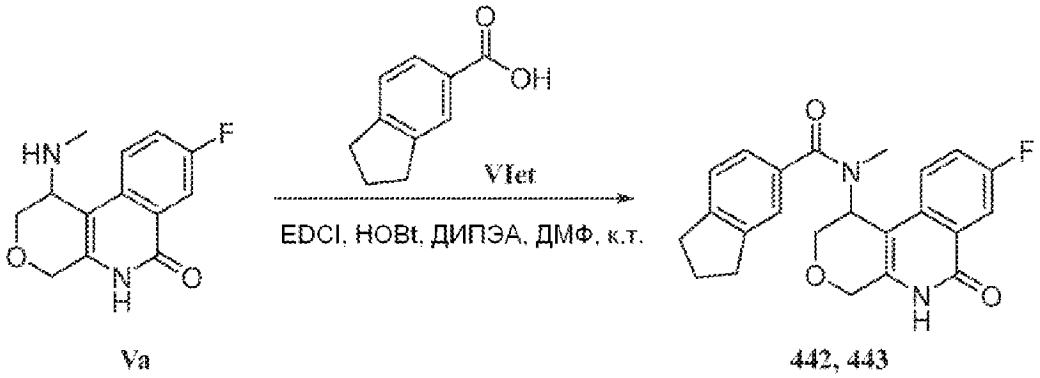


Vb 468

Стадия iv: Энантиомерно чистый (S)-2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 2-циано-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhr**). ЖХМС m/z найдено 441,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,83 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,41 (с,

1H), 11,74 (с, 1H), 8,17-8,09 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 3,11 (с, 3H).

N-(8-Фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид (Соединения 442 и 443)



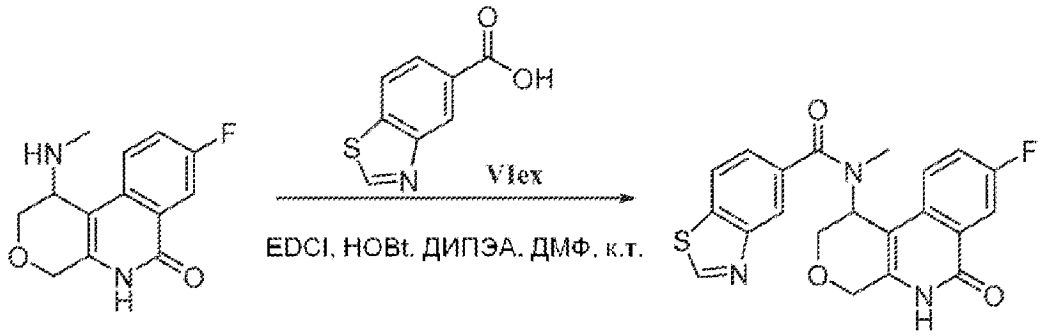
Va 442, 443

Рацемический N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (**VIet**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel-IG-H (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 442): ЖХМС: m/z найдено 393,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,09 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (шс, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,13 (д, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 2,88 (т, 4H), 2,67 (с, 3H) 2,03 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,02 мин, Колонка: Chiralcel IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 443): ЖХМС: m/z найдено 393,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,10 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (шс, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,13 (д, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 2,88 (т, 4H), 2,67 (с, 3H) 2,03 (м, 2H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,40 мин, Колонка: Chiralcel IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 45% метанола, Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид (Соединения 444 и 445)



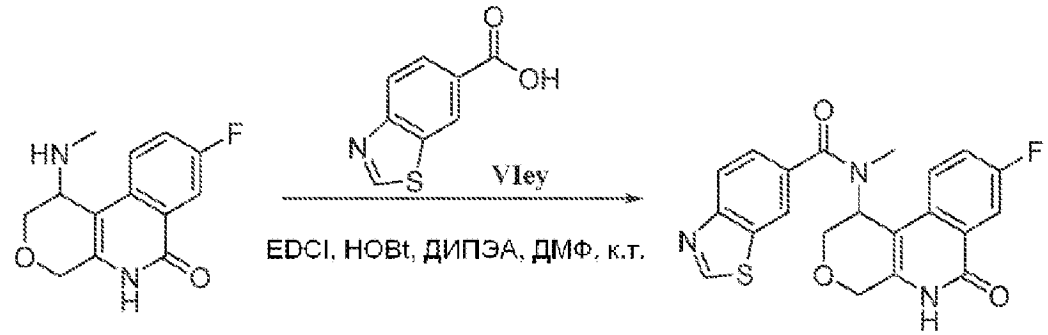
Va **444, 445**

Рацемический N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и бензо[d]тиазол-5-карбоновой кислоты (**VIex**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel-IG (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 444): ЖХМС: m/z найдено 410,1 $[M+H]^+$, ВУ=2,94 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 9,48 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,10 (шс, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 4,08 (д, 1H), 2,71 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,01 мин, Колонка: Chiralcel IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола/Ацетонитрил (1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 445): ЖХМС: m/z найдено 410,1 $[M+H]^+$, ВУ=2,94 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,61 (шс, 1H), 9,48 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,10 (шс, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 4,08 (д, 1H), 2,71 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=8,06 мин, Колонка: Chiralcel IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола/Ацетонитрил (1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид (Соединения 446 и 447)



Va **446, 447**

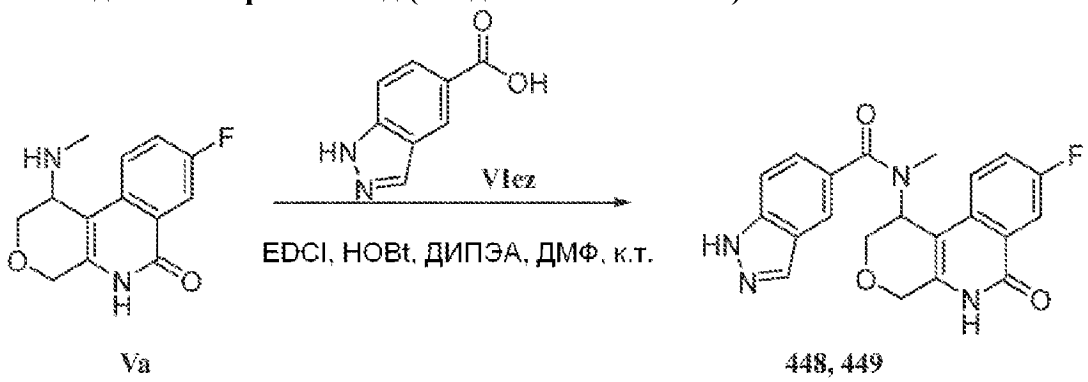
Рацемический N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-

c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и бензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (**VIey**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-60:40. Колонка: Chiralcel-IG (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 446): ЖХМС: m/z найдено 410,1 $[M+H]^+$, ВУ=2,82 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,60 (шс, 1H), 9,48 (шс, 1H), 8,28 (шс, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,08 (д, 1H), 2,72 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,38 мин, Колонка: Chiralcel IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола/Ацетонитрил (1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 447): ЖХМС: m/z найдено 410,1 $[M+H]^+$, ВУ=2,82 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,60 (шс, 1H), 9,48 (шс, 1H), 8,28 (шс, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,08 (д, 1H), 2,71 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,38 мин, Колонка: Chiralcel IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола/Ацетонитрил (1:1), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид (Соединения 448 и 449)



Va 448, 449

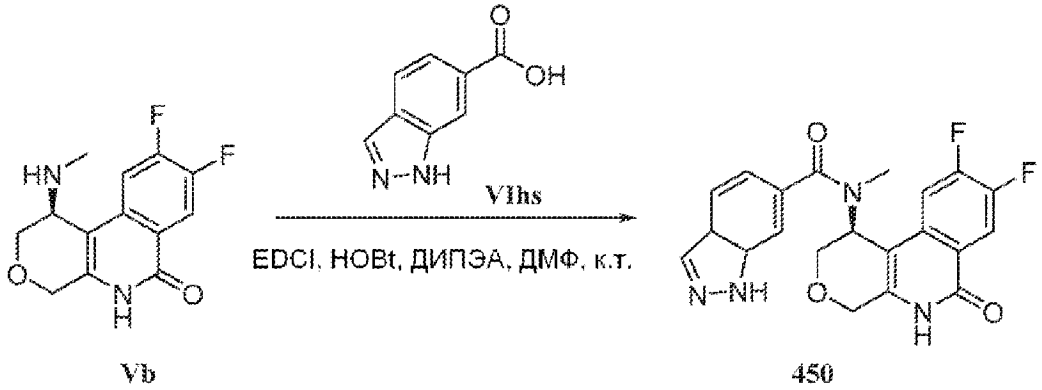
Рацемический N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIez**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel-IG (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 448): ЖХМС: m/z найдено 393,1 $[M+H]^+$, ВУ=2,35 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 13,23 (шс, 1H), 11,60 (шс, 1H), 8,13 (шс, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79 (т, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 2,74 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,19 мин, Колонка: Chiralcel IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 449): ЖХМС: m/z найдено 393,2 $[M+H]^+$, ВУ=2,36 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 13,23 (шс, 1H), 11,60 (шс, 1H), 8,13 (шс, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79 (т, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 5,72 (с,

1H), 4,60 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 2,74 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,72 мин, Колонка: Chiralcel IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% метанола Скорость потока: 3,0 г/мин.

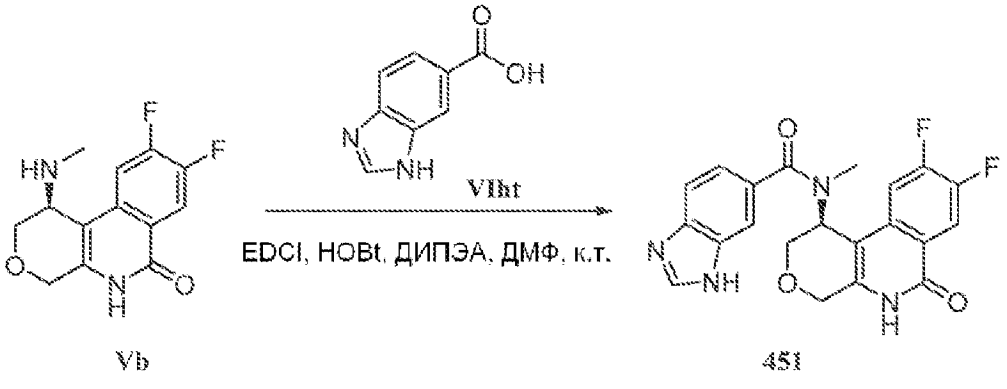
(S)-N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид (Соединение 450)



Vb 450

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 1H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIhs**). ЖХМС m/z найдено 411,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,83 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,21 (шс, 1H), 11,65 (шс, 1H), 8,16 (т, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,09 (д, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,32 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 2,71 (с, 3H).

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (Соединение 451)

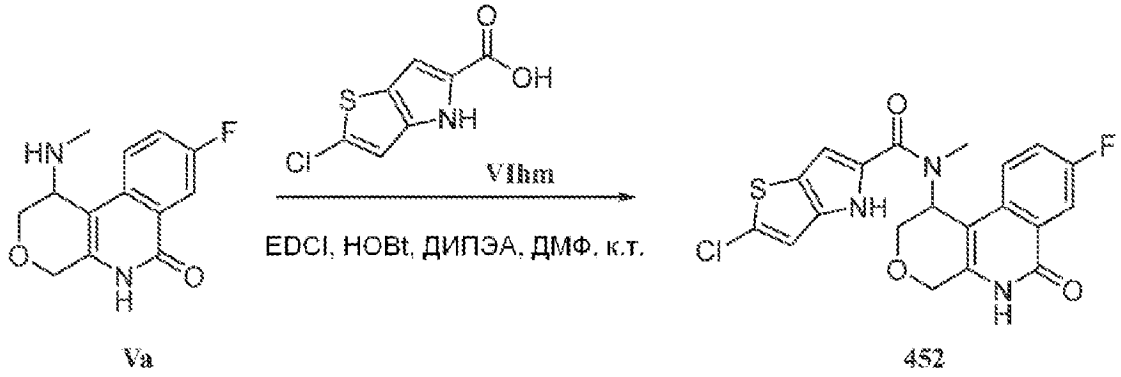


Vb 451

Энантиомерно чистый (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (**VIht**). ЖХМС m/z найдено 411,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,82 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (шс, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,65-7,52 (м, 3H), 7,22 (д, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 2,74 (с, 3H).

2-Хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-

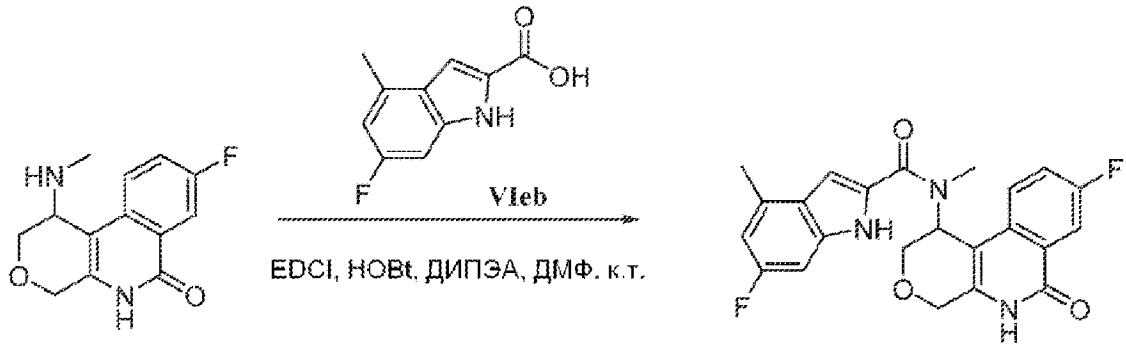
N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединения 452)



Va 452

Рацемический 2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она и (**Va**) 2-хлор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhm**). ЖХМС: m/z найдено 432,0 $[M+H]^+$, ВУ=4,33 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,94 (шс, 1H), 11,62 (шс, 1H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,50 (шс, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,12 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,09 (шс, 3H).

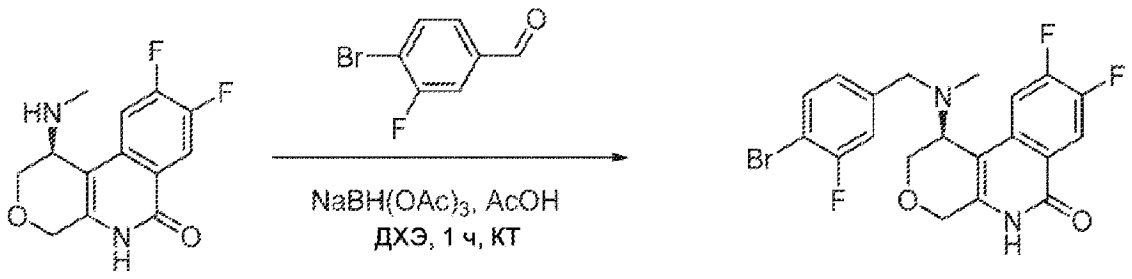
6-Фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 455)



Va 455

Рацемический 6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Va**) и 6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIeb**). ЖХМС: m/z найдено 424,4 $[M+H]^+$, ВУ=4,30 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,72 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,65-7,53 (м, 2H), 6,98 (т, 2H), 6,73 (д, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,46 (с, 3H).

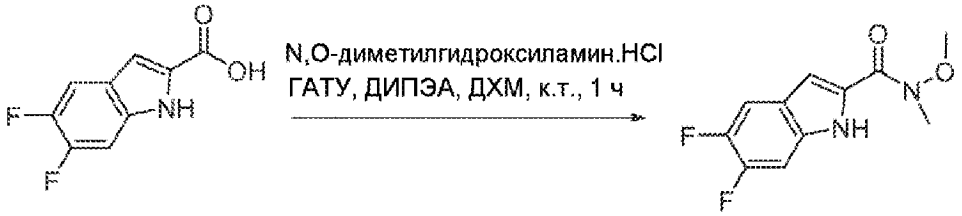
(S)-1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (Соединение 486)



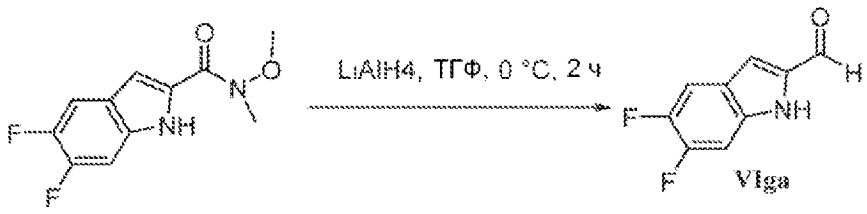
Vb 486

К перемешиваемому раствору энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**, 200 мг, 0,99 ммоль) и 4-бром-3-фторбензальдегида (0,24 г, 1,19 ммоль) в 2 мл ДХЭ при комнатной температуре добавляют каталитическое количество уксусной кислоты, затем триацетоксиборгидрида натрия (0,53 г, 2,50 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливаю в ледяную воду (10 мл), экстрагируют EtOAc (2×50 мл), сушат над сульфатом натрия, и концентрируют под вакуумом. Неочищенное соединение очищают хиральной СФХ с получением (S)-1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (20 мг, 17%). ЖХМС m/z найдено 453,1/455,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,31 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (шс, 1H), 8,06 (т, 1H), 7,92 (т, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 4,50 (т, 2H), 4,37 (д, 1H) 3,89 (с, 1H) 3,83 (д, 1H), 3,61 (д, 2H), 2,25 (с, 3H).

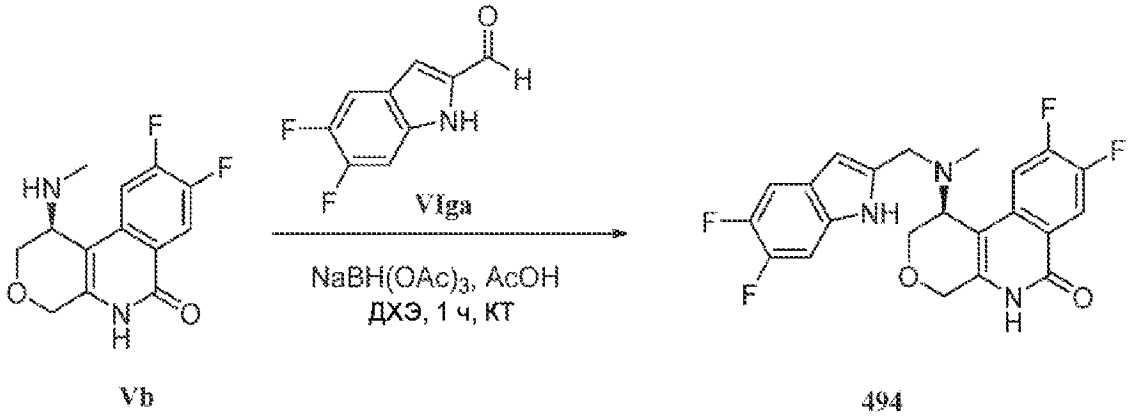
(S)-1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (Соединение 494)



Стадия i: К перемешиваемому раствору 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,30 г, 1,52 ммоль) в 1 мл ТГФ при комнатной температуре добавляют ДИПЭА (6,1 мл, 15,5 ммоль) и ГАТУ (0,86 г, 2,28 ммоль). Затем перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, добавляют N, O-диметилгидроксиламин.HCl (178 мг, 1,82 ммоль). Затем перемешивают при комнатной температуре в течение еще 16 ч, реакционную смесь выливают в ледяной раствор насыщенного бикарбоната натрия (10 мл) и перемешивают в течение 30 минут. Образуется твердый осадок. Твердое вещество собирают вакуумной фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, 30% этилацетат в петролейном эфире) с получением 5,6-дифтор-N-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида (200 мг, 54%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: m/z найдено 241,2 $[MH+]^-$.



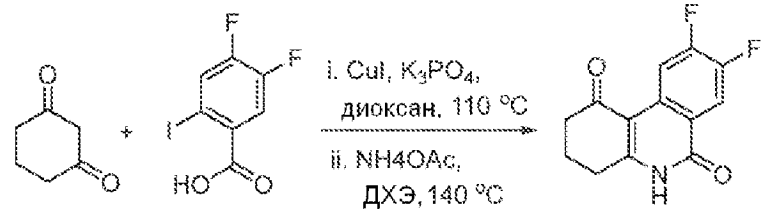
Стадия ii: К перемешиваемому раствору 180 мг (0,74 ммоль, 1,0 экв.) 5,6-дифтор-N-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида (180 мг, 0,74 ммоль) в 2 мл ТГФ при 0°C добавляют раствор $LiAlH_4$ (1M в ТГФ. 0,89 мл, 0,89 ммоль). Через 2 ч при 0°C, реакционную смесь выливают в ледяной раствор насыщенного хлорида аммония (10 мл) и экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют in vacuo с получением неочищенного 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбальдегида (**VIga**, 130 мг). ЖХМС: m/z найдено 181,9[MH+]$^-$.



Vb 494

Стадия iii: Энантиомерно чистый (S)-1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (S)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vb**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбальдегида (**VIga**). ЖХМС m/z найдено 432,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,23 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,44 (шс, 1H), 11,05 (шс, 1H), 8,0 (т, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,52-4,47 (м, 2H), 4,34 (д, 1H), 3,92 (д, 2H), 3,79 (д, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 2,32 (с, 3H).

8,9-Дифтор-2,3,4,5-тетрагидрофенантридин-1,6-дион (IVn)

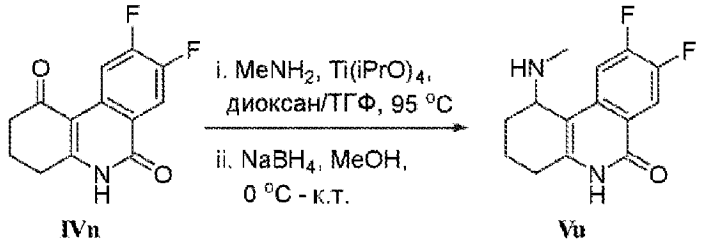


IId IIIb IVn

Стадия i: 8,9-Дифтор-3,4-дигидро-2H-бензо[c]хромен-1,6-дион синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 4,5-дифтор-2-йод-бензойной кислоты (**IIIb**) и циклогексан-1,3-диона (**IId**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (дд, 1H), 8,04 (дд, 1H), 2,94 (т, 2H), 2,73-2,58 (м, 2H), 2,24-2,12 (м, 2H).

Стадия ii: 8,9-Дифтор-2,3,4,5-тетрагидрофенантридин-1,6-дион синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8,9-дифтор-3,4-дигидро-2H-бензо[c]хромен-1,6-диона и ацетата аммония. ЖХМС: m/z найдено 250,1 $[M+H]^+$; ВУ=0,90 мин (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (с, 1H), 9,14 (дд, 1H), 8,06 (дд, 1H), 2,88 (т, 2H), 2,54 (дд, 2H), 2,02 (г, 2H).

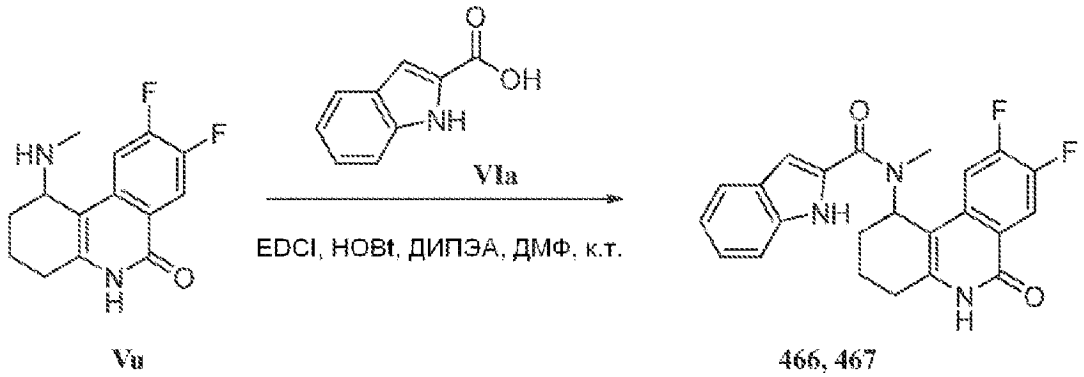
8,9-Дифтор-1-(метиламино)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-фенантридин-6-он (Vu)



IVu Vu

Тетраизопропоксититан (0,48 мл, 1,58 ммоль) добавляют к смеси 8,9-дифтор-2,3,4,5-тетрагидрофенантридин-1,6-диона (0,1 г, 0,40 ммоль) и 2 М раствора метиламина в ТГФ (0,36 мл, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь перемешивают под азотом при комнатной температуре в течение 2 ч. Дополнительные 0,1 мл 2 М раствора метиламина и 0,2 мл тетраизопропоксититан добавляют к реакции, и перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 2 часов и затем при 45°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляют 2 мл безводного метанола и охлаждают на ледяной бане. Боргидрид натрия (30 мг, 0,79 ммоль) добавляют одной порцией, реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут и ледяную баню удаляют. Через еще 15 мин, реакцию гасят добавлением насыщенным раствором соли (1,5 мл), разбавляют 20 мл этилацетата, и перемешивают в течение дополнительных 15 мин. Смесь фильтруют через CELITE®, и фильтровальную лепешку промывают 25 мл этилацетата. Продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, MeOH/ДХМ 0-10%) с получением 84 мг (80% выход) 8,9-дифтор-1-(метиламино)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-фенантридин-6-она. ЖХМС: m/z найдено 265,2 $[M+H]^+$, 234,1 $[M-MeNH]^+$; ВУ=0,70 мин, (Способ B); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (дд, 1H), 7,33 (дд, 1H), 3,65 (дд, 1H), 3,59-3,37 (шс, обмениваемые протоны), 2,59-2,45 (м, 5H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,96-1,79 (м, 1H), 1,78 (тт, 1H), 1,49 (тт, 1H).

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 466 и 467)



Vu 466, 467

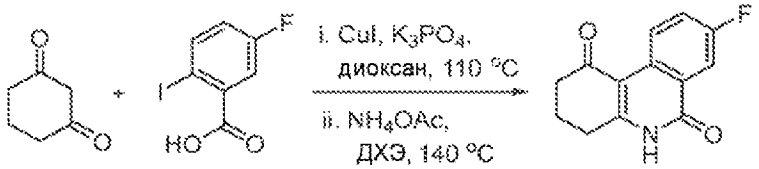
Рацемический N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-

метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vu**) и 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: ChiralPak IC-3 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 466): ЖХМС: m/z найдено 408,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,24 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,70 (шс, 1H), 11,5 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,05 (т, 1H), 6,91 (с, 1H) 5,92 (с, 1H), 2,9 (с, 3H), 2,74 (т, 1H), 2,6 (т, 1H), 2,01 (т, 1H), 1,9 (д, 2H), 1,79 (м, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,28 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% метанола with 0,5% ДЭА Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 467): ЖХМС: m/z найдено 408,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,24 мин, (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,70 (шс, 1H), 11,5 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,05 (т, 1H), 6,91 (с, 1H) 5,92 (с, 1H), 2,9 (с, 3H), 2,74 (т, 1H), 2,6 (т, 1H), 2,01 (т, 1H), 1,9 (д, 2H), 1,79 (м, 1H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=8,20 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% метанола with 0,5% ДЭА Скорость потока: 3,0 г/мин.

8-Фтор-2,3,4,5-тетрагидрофенантридин-1,6-дион (IVo)



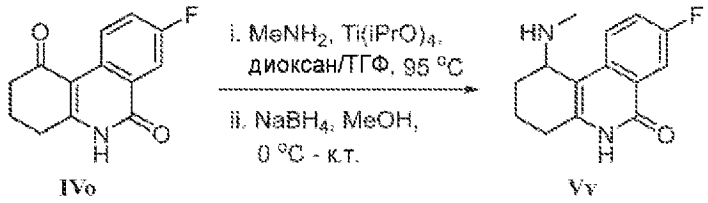
IId IIIa IVo

Стадия i: 5-Фтор-2-йод-бензойную кислоту (**IIIa**, 543,7 мг, 2,04 ммоль), циклогексан-1,3-дион (**IId**, 275,02 мг, 2,45 ммоль), йодид меди (I) (38,93 мг, 0,20 ммоль) и фосфат калия (606,64 мг, 2,86 ммоль) объединяют в пробирке в атмосфере азота. Безводный 1,4-диоксан (1,5 мл) добавляют, и реакционную пробирку продувают азотом и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и затем нагревают при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (10 мл), фильтруют через CELITE®, и слой промывают этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель выпаривают в высоком вакууме с получением 434 мг (91% выход) 8-фтор-3,4-дигидро-2H-бензо[c]хромен-1,6-диона с удовлетворительной чистотой. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (ддд, 1H), 7,91 (ддд, 1H), 7,49 (ддд, 1H), 2,93 (т, 2H), 2,69-2,58 (м, 2H), 2,23-2,11 (м, 2H).

Стадия ii: 8-фтор-3,4-дигидро-2H-бензо[c]хромен-1,6-дион (434,00 мг, 1,87 ммоль) со стадии i и ацетат аммония (1,44 г, 18,69 ммоль) перемешивают в 1,2-дихлорэтане (2 мл) при 140°C в герметично закрытой пробирке в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным хлоридом аммония. Водную фазу экстрагируют три раза дихлорметаном, и объединенные органические

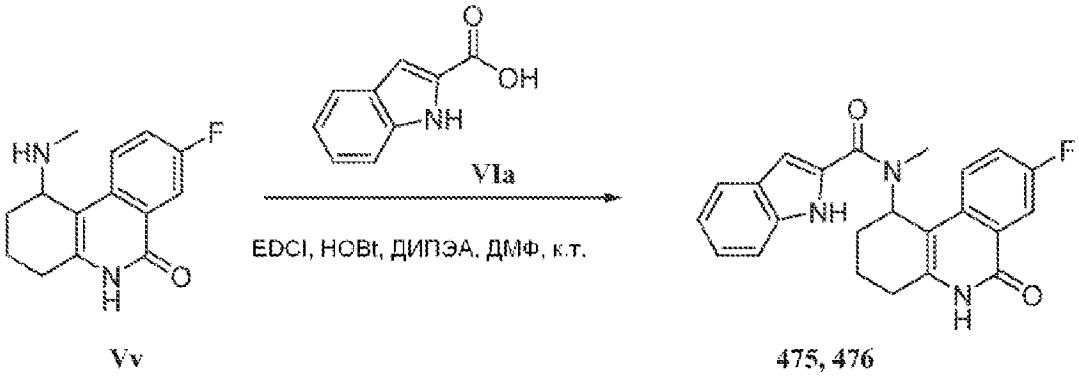
экстракты сушат над сульфатом натрия, затем фильтруют. Растворитель выпаривают, и продукт выделяют флэш-хроматографией (силикагель, метанол/дихлорметан 0-5% градиент), с получением 225 мг (52% выход) 8-фтор-2,3,4,5-тетрагидрофенантридин-1,6-диона (**IVo**). ЖХМС: m/z найдено 232,1 $[M+H]^+$; ВУ=0,82 мин, (Способ В); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,21 (дд, 1Н), 7,87 (ддд, 1Н), 7,38 (дддд, 1Н), 2,83 (т, 2Н), 2,57 (дд, 2Н), 2,09 (дт, 2Н).

8-Фтор-1-(метиламино)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-фенантридин-6-он (Vv)



8-Фтор-1-(метиламино)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-фенантридин-6-он синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-2,3,4,5-тетрагидрофенантридин-1,6-диона (**IVo**) и метанамина. ЖХМС: m/z найдено 216,1 $[M-MeNH)]^+$; ВУ=0,60 мин, (Способ В); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,49 (с, 1Н), 8,12-7,97 (м, 1Н), 7,69 (дд, 1Н), 7,43 (ддд, 1Н), 3,86-3,82 (м, 1Н), 2,65 (дд, 1Н), 2,58 (с, 3Н), 2,24 (дд, 1Н), 2,08-1,91 (м, 1Н), 1,85 (дт, 1Н), 1,56 (тт, 1Н), 1,25 (м, 1Н).

N-(8-Фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1Н-индол-2-карбоксамид (Соединения 475 и 476)

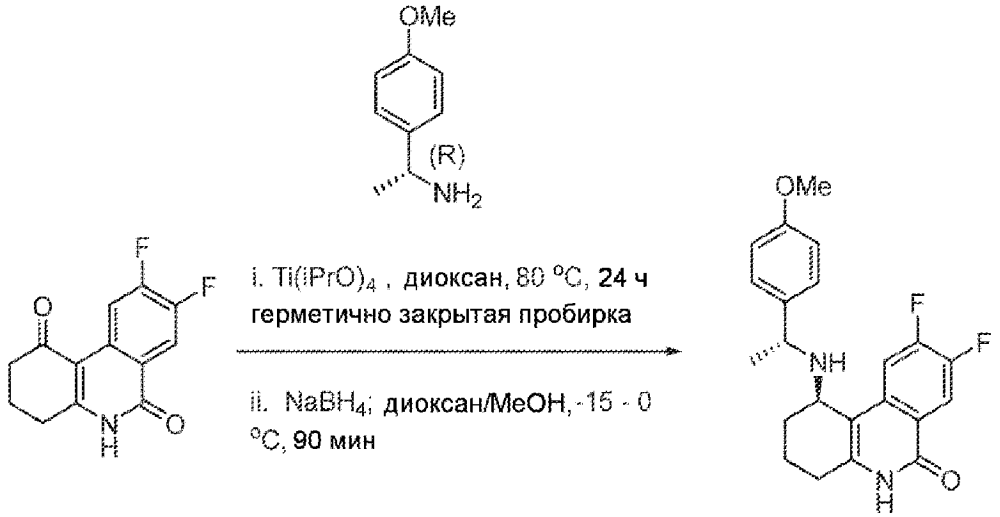


Рацемический N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1Н-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из рацемического 8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2Н)-она (**Vv**) и 1Н-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: ChiralPak IC-3 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 475): ЖХМС: m/z найдено 390,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,06 мин, (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,70 (шс, 1Н), 11,5 (шс, 1Н), 7,87-7,82 (дд, 1Н), 7,59-7,58 (т, 2Н), 7,45 (м, 2Н), 7,2 (т, 1Н), 7,05 (т, 1Н), 6,9 (с, 1Н), 5,9 (с, 1Н), 2,9 (с, 3Н), 2,68 (т, 1Н), 2,62 (м, 1Н), 2,06 (м, 1Н), 1,94-1,91 (м, 3Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,81 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% метанола/Ацетонитрил (1:1) Скорость потока: 3,0 г/мин.

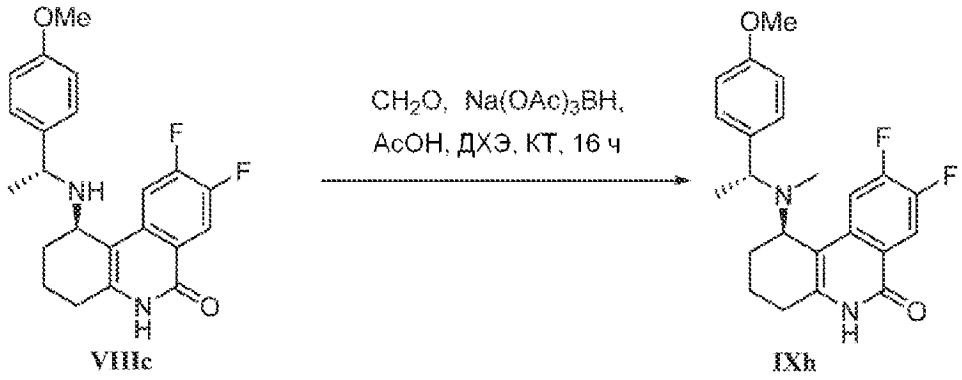
Энантиомер II (Соединение 476): ЖХМС: m/z найдено 390,1 $[M+H]^+$, ВУ=4,06 мин, (Способ А); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,70 (шс, 1Н), 11,5 (шс, 1Н), 7,87-7,82 (дд, 1Н), 7,59-7,58 (т, 2Н), 7,45 (м, 2Н), 7,2 (т, 1Н), 7,05 (т, 1Н), 6,9 (с, 1Н), 5,9 (с, 1Н), 2,9 (с, 3Н), 2,68 (т, 1Н), 2,62 (м, 1Н), 2,06 (м, 1Н), 1,94-1,91 (м, 3Н); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,38 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% метанола/Ацетонитрил (1:1) Скорость потока: 3,0 г/мин.

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1Н-индол-2-карбоксамид (Соединение 480)

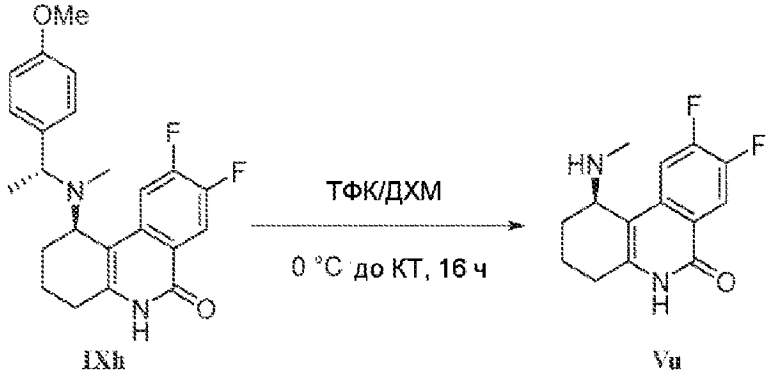


IVn **VIIIc**

Стадия i: К перемешиваемому раствору 8,9-дифтор-2Н-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4Н,5Н)-диона (**IVn**, 3,0 г, 11,9 ммоль) в 30 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре в инертной атмосфере добавляют (R)-1-(4-метоксифенил)этан-1-амин (2,1 мл, 14,31 ммоль) затем 15 мл (5 об.) изопропоксида титана. Реакционную смесь нагревают до 90°С в течение 24 ч. Реакцию охлаждают до 0°С и разбавляют метанол (2 мл). К этой смеси, $NaBH_4$ (85 мг, 2,20 ммоль) порциями добавляют при 0°С и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой (50 мл). Гетерогенную смесь фильтруют и промывают этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с диэтиловым эфиром (10 мл). Полученный осадок собирают и сушат в вакууме с получением 8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2Н)-она (**VIIIc**, 1,7 г, 36%). ЖХМС: m/z найдено 385,22 $[M+H]^+$.

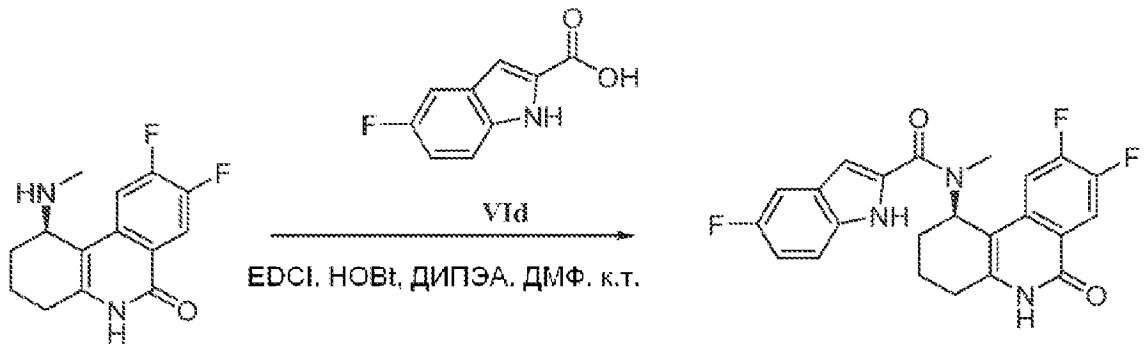


Стадия ii: К перемешиваемому раствору 8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (1,00 г, 2,5 ммоль) в 10 мл 1,2-ДХЭ при комнатной температуре в инертной атмосфере добавляют раствор формальдегида (37% водный, 1,06 мл, 12,95 ммоль) затем три капли уксусной кислоты. Затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (1,15 г, 3,8 ммоль). Затем перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь разбавляют водой (50 мл). Гетерогенную смесь фильтруют и промывают этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с диэтиловым эфиром (10 мл) и EtOH (5 мл). Осадок собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением 8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**IXh**, 0,75 г, 72%).



Стадия iii: К перемешиваемому раствору 8,9-дифтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (1,50 г, 0,9 ммоль) в 15 мл ДХМ при комнатной температуре в инертной атмосфере добавляют 7,5 мл ТФК. Поле перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и затем подщелачивают 10% насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с диэтиловым эфиром (20 мл). Полученное твердое вещество фильтруют и сушат в вакууме с получением (R)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-

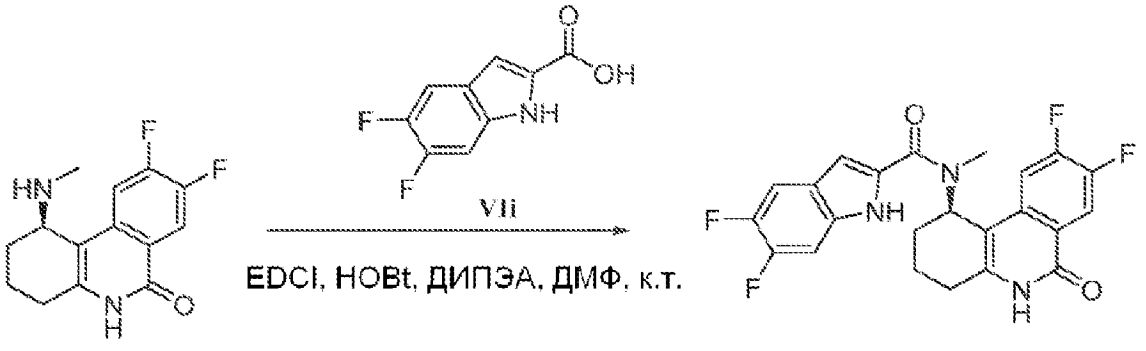
1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vu**, 600 мг, 60%). ЖХМС m/z 263,25 найдено $[M-H]^-$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,26 (шс, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 3,66 (с, 1H), 2,47 (т, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,13 (д, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,66 (д, 2H), 1,43 (т, 1H).



Vu 480

Стадия iv: Энантиомерно чистый (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vu**) и 5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VId**). ЖХМС m/z найдено 426,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,38 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,9 (шс, 1H), 11,59 (шс, 1H), 8,09 (т, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,08 (т, 1H), 6,89 (шс, 1H), 5,91 (с, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,75-2,59 (м, 2H), 2,07-1,79 (м, 4H).

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 481)

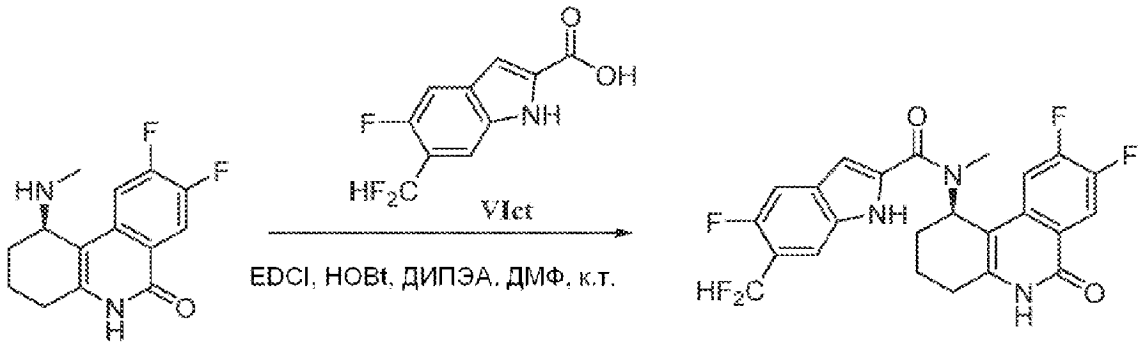


Vu 481

Энантиомерно чистый (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vu**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). ЖХМС m/z найдено 444,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,53 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (шс, 1H), 11,6 (шс, 1H), 8,09 (т, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,24 (т, 1H), 6,93 (шс, 1H), 5,91 (с, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,75-2,58 (м, 2H), 2,07-1,79 (м, 4H).

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-

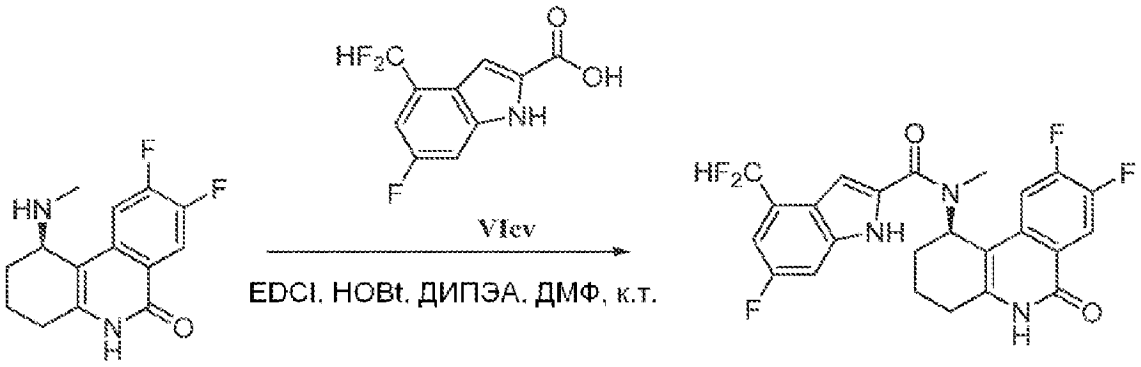
(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 482)



Vu 482

Энантиомерно чистый (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vu**) и 6-(дифторметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIct**). ЖХМС m/z найдено 476,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,59 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19 (шс, 1H), 11,6 (шс, 1H), 8,09 (т, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,39-7,11 (м, 2H), 6,96 (шс, 1H), 5,91 (с, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,76-2,54 (м, 2H), 2,07-1,79 (м, 4H).

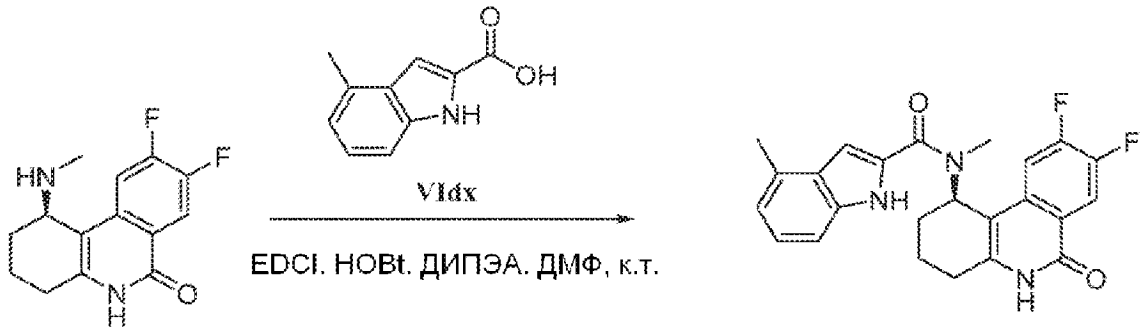
(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 483)



Vu 483

Энантиомерно чистый (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vu**) и 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcv**). ЖХМС m/z найдено 476,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,58 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (шс, 1H), 11,6 (шс, 1H), 8,09 (т, 1H), 7,77-7,17 (м, 4H), 7,04 (шс, 1H), 5,91 (с, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,76-2,59 (м, 2H), 2,07-1,79 (м, 4H).

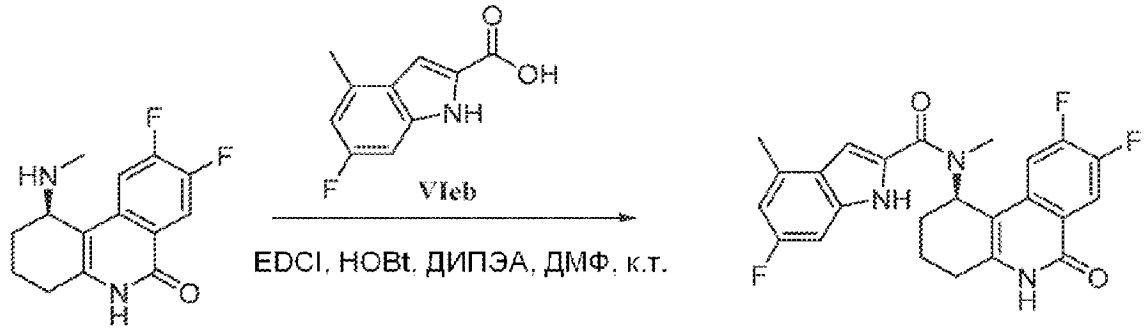
(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 484)



Vu 484

Энантиомерно чистый (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vu**) и 4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdx**). ЖХМС m/z найдено 422,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,55 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,67 (шс, 1H), 11,59 (шс, 1H), 8,09 (т, 1H), 7,29 (д, 2H), 7,1 (т, 1H), 6,92 (шс, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,93 (с, 1H), 3,0 (с, 3H), 2,82-2,56 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,08-1,79 (м, 4H).

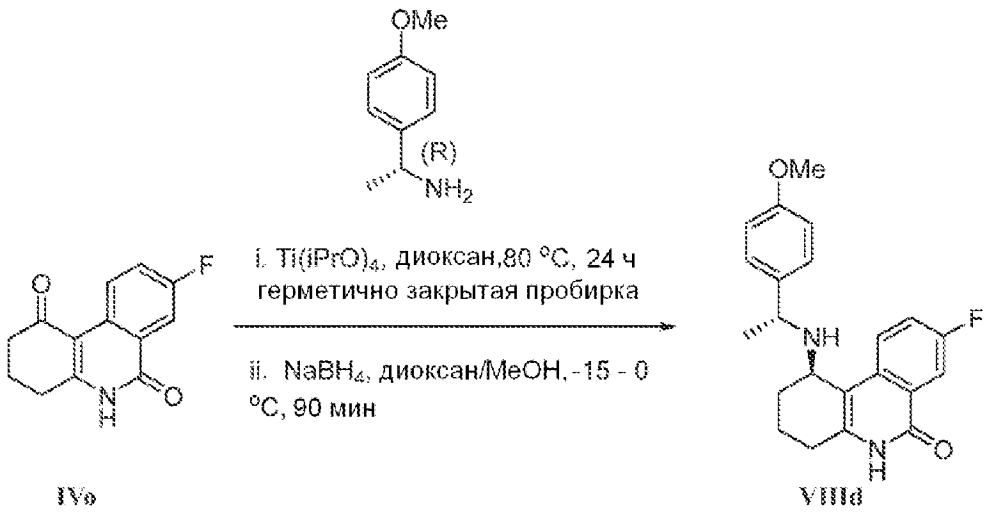
(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 485)



Vu 485

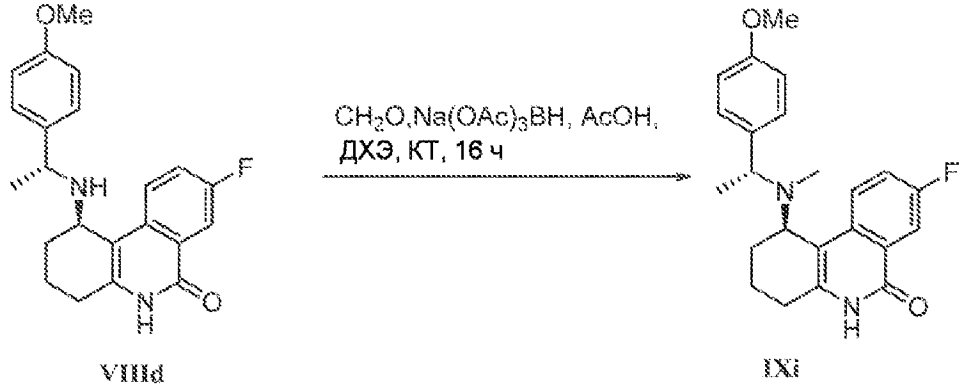
Энантиомерно чистый (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vu**) и 6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIeb**). ЖХМС m/z найдено 440,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,70 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,74 (шс, 1H), 11,6 (шс, 1H), 8,09 (т, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,0-6,96 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 5,91 (с, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,76-2,56 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,06 (шс, 1H), 1,90-1,79 (м, 3H).

(R)-5-Фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 489)



IVo VIIId

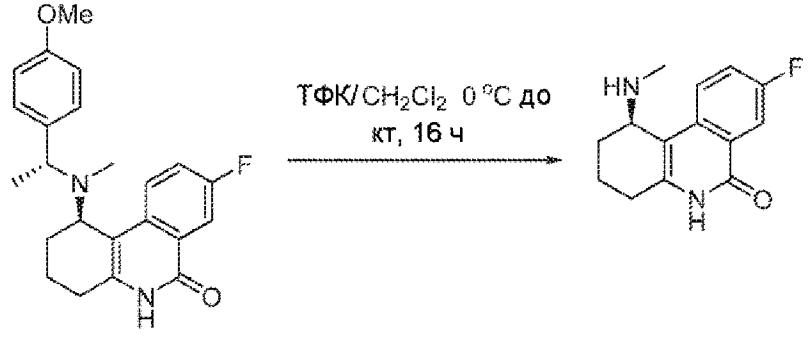
Стадия i: К перемешиваемому раствору 8-фтор-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1,6(4H,5H)-диона (**IVo**, 3,0 г, 11,9 ммоль) в 30 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре в инертной атмосфере добавляют (R)-1-(4-метоксифенил)этан-1-амин (2,1 мл, 14,31 ммоль) затем 15 мл (5 об.) изопропоксида титана. Реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 24 ч. Реакцию охлаждают до 0°C и разбавляют метанолом (2 мл). К этой смеси, порциями добавляют $NaBH_4$ (85 мг, 2,20 ммоль) при 0°C и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляют водой (50 мл). Гетерогенную смесь фильтруют и промывают этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растирают с диэтиловым эфиром (10 мл). Полученный осадок собирают и сушат в вакууме с получением 8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**VIIId**, 1,7 г, 36%). ЖХМС: m/z найдено 367,15 $[M+H]^+$.



VIIId IXi

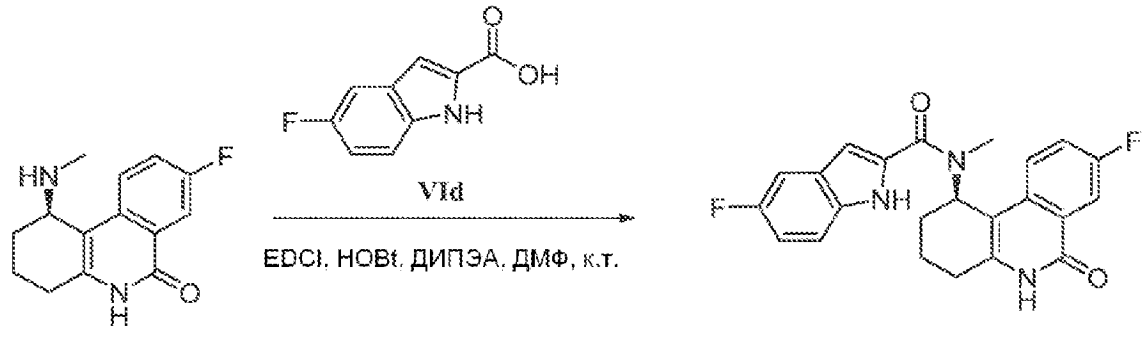
Стадия ii: К перемешиваемому раствору 8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)амино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (1,00 г, 2,5 ммоль) в 10 мл 1,2 ДХЭ при комнатной температуре в инертной атмосфере добавляют 1,06 мл (12,95 ммоль, 5,0 экв.) 37% раствора формальдегида (37% водный, 1,06 мл, 12,95 ммоль) и три капли AcOH. Добавляют триацетоксиборгидрид натрия (1,15 г, 3,8 ммоль). Затем перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь

разбавляют водой (50 мл). Гетерогенную смесь фильтруют и промывают этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с диэтиловым эфиром (10 мл) и EtOH (5 мл). Осадок собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением 8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**IXi**, 0,75 г, 72%). ЖХМС: m/z найдено 379,1 $[M-H]^-$.



IXi Vv

Стадия iii: К перемешиваемому раствору 8-фтор-1-(((R)-1-(4-метоксифенил)этил)(метил)амино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (1,50 г, 0,9 ммоль) в 15 мл ДХМ при комнатной температуре в инертной атмосфере добавляют 7,5 мл ТФК. После перемешивания при комнатной температуре в течение 24, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и затем подщелачивают 10% насыщенным раствором карбоната натрия (50 мл). Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с диэтиловым эфиром (20 мл). Полученное твердое вещество фильтруют и сушат в вакууме с получением (R)-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vv**, 600 мг, 60%). ЖХМС: m/z 245,41 найдено $[M-H]^-$.

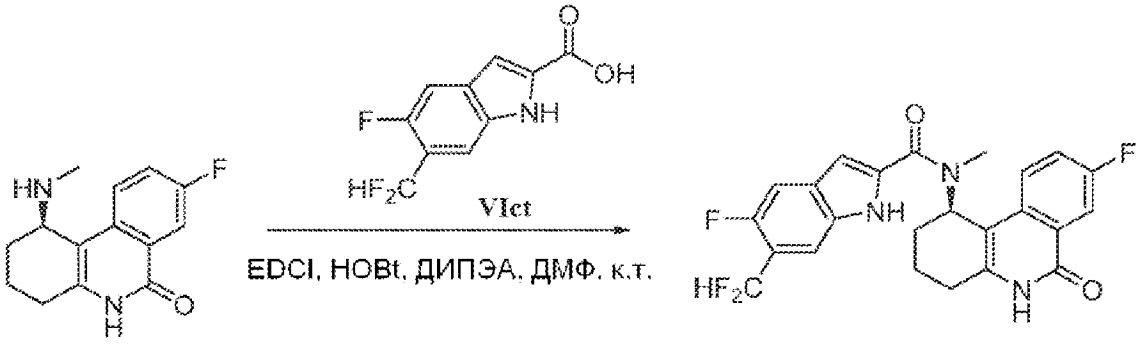


Vv 489

Стадия iv: Энантиомерно чистый (R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vv**) и 5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VId**). ЖХМС m/z найдено 408,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,17 мин (Способ A);

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,79 (шс, 1H), 11,51 (шс, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H) 7,34 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,73 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,07-1,80 (м, 4H).

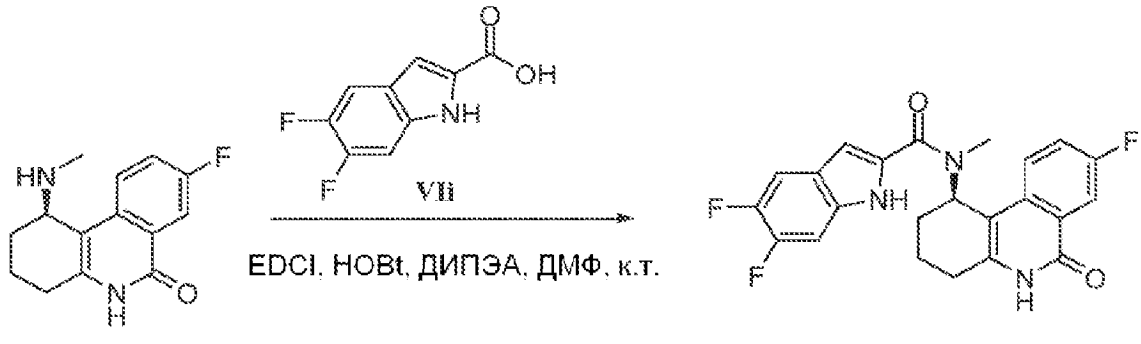
(R)-6-(Дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 479)



Vv 479

Энантиомерно чистый (R)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vv**) и 5-фтор-6-(дифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIct**). ЖХМС m/z найдено 458,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,45 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (шс, 1H), 11,5 (шс, 1H), 7,87-7,84 (т, 1H), 7,75-7,65 (д, 1H), 7,64-7,60 (т, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,22 (т, 1H), 6,9 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 2,9 (с, 3H), 2,70 (м, 2H), 2,07-1,80 (м, 4H).

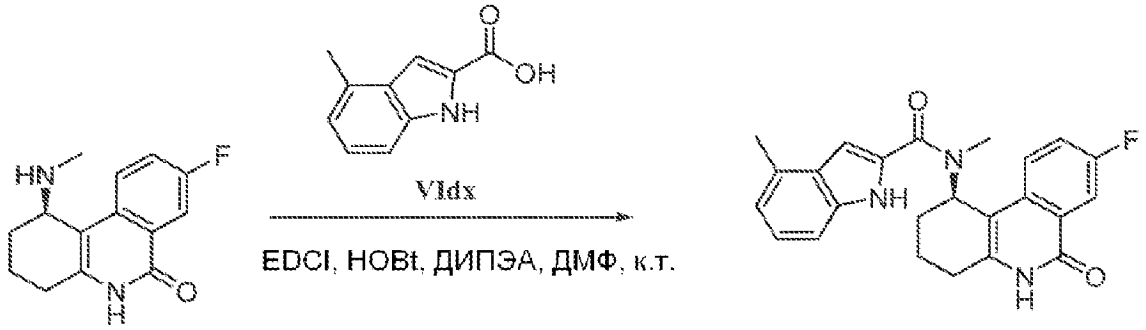
(R)-5,6-Дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 490)



Vv 490

Энантиомерно чистый (R)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vv**) и 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). ЖХМС m/z найдено 426,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,36 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (шс, 1H), 11,51 (шс, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,62-7,57 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 2H) 6,90 (с, 1H) 5,91 (с, 1H) 2,94 (с, 3H) 2,68 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,05-1,80 (м, 4H).

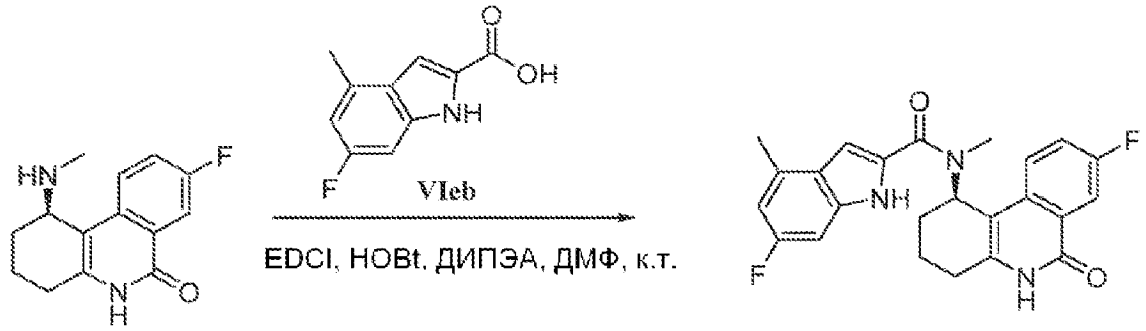
(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 491)



Vv 491

Энантиомерно (R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vv**) и 4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdx**). ЖХМС m/z найдено 404,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,39 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,64 (с, 1H), 11,51 (шс, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,88-6,82 (м, 2H), 5,95 (с, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,75 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,09-1,81 (м, 4H).

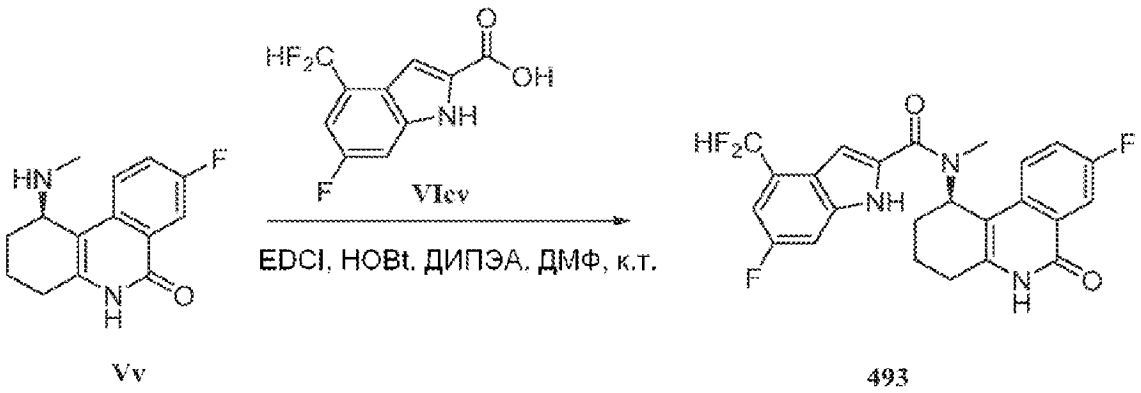
(R)-6-Фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 492)



Vv 492

Энантиомерно чистый ((R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vv**) и 6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIeb**). ЖХМС m/z найдено 422,2 $[M+H]^+$; ВУ=4,52 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (шс, 1H), 11,52 (шс, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,74 (д, 1H), 5,94 (с, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,68 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,06-1,81 (м, 4H).

(R)-4-(Дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 493)

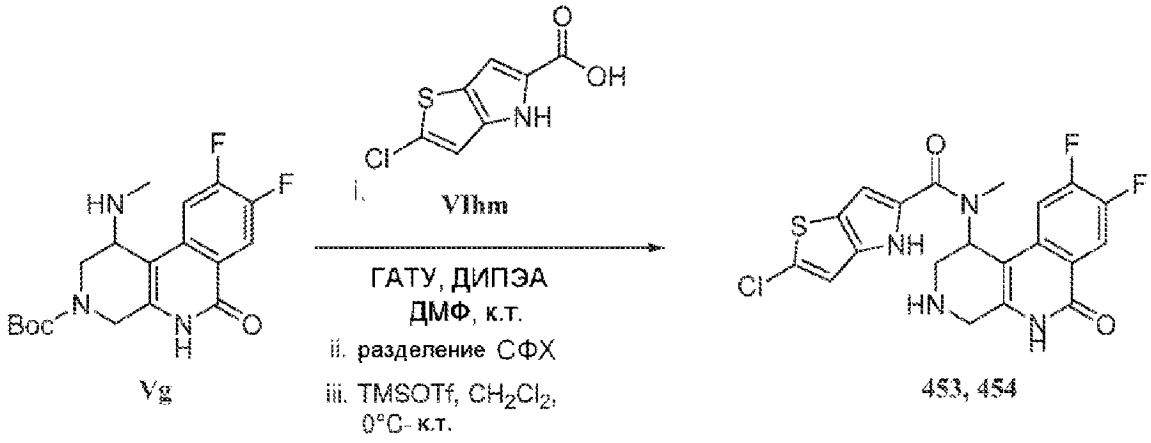


Vv

493

Энантиомерно чистый (R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из энантиомерно чистого (R)-8-фтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vv**) и 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIcv**). ЖХМС m/z найдено 458,1 $[M+H]^+$; ВУ=4,41 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (шс, 1H), 11,51 (шс, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,70 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,07-1,81 (м, 4H).

2-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединения 453, 454)



Vg

453, 454

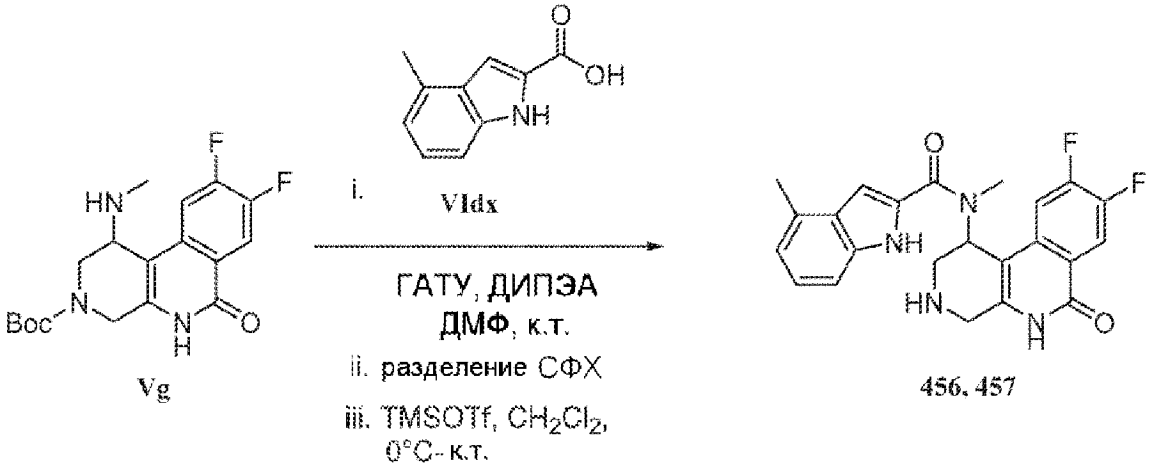
Рацемический трет-бутил 1-(2-хлор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 2-хлор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhm**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-30:70. Колонка: Chiralpak OX-H (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 453): ЖХМС m/z найдено 449,4 $[M+H]^+$; ВУ=3,62 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 8,1 (т, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,09 (шс, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,15-

3,08 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,92 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 454): ЖХМС m/z найдено 449,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,61 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 8,1 (т, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,09 (шс, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,15-3,08 (м, 6H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,95 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 456, 457)

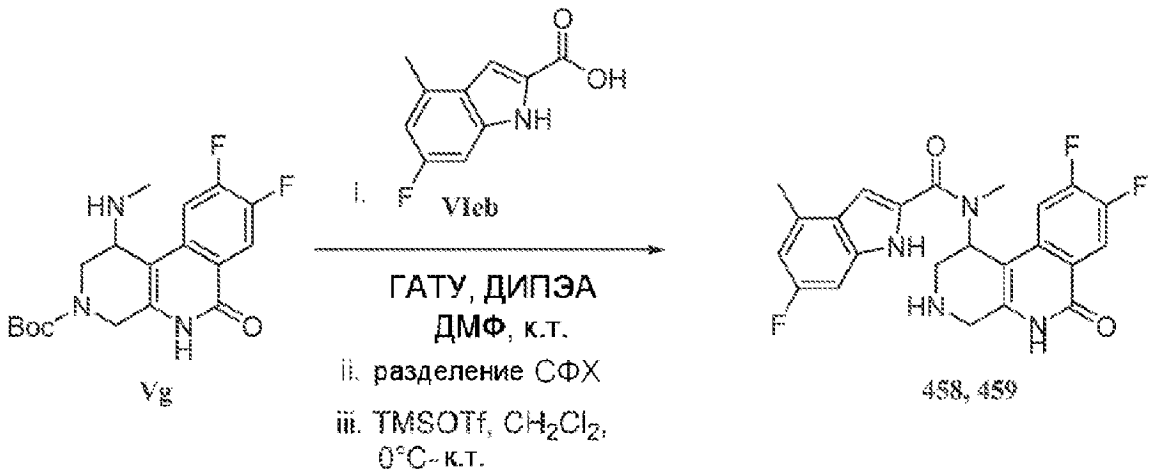


Рацемический *трет*-бутил 1-(N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIdx**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-30:70. Колонка: Chiralpak OX-H (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 456): ЖХМС m/z найдено 423,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,45 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (м, 2H), 8,13 (т, 1H), 7,29 (д, 2H), 7,10 (т, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,81 (шс, 1H), 3,98 (д, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,3-3,05 (м, 5H), 2,47 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,8 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150mm) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 457): ЖХМС m/z найдено 423,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,44 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (м, 2H), 8,13 (т, 1H), 7,29 (д, 2H), 7,10 (т, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,81 (шс, 1H), 3,98 (д, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,3-3,05 (м, 5H), 2,47 (с, 3H); Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,57 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 458, 459)

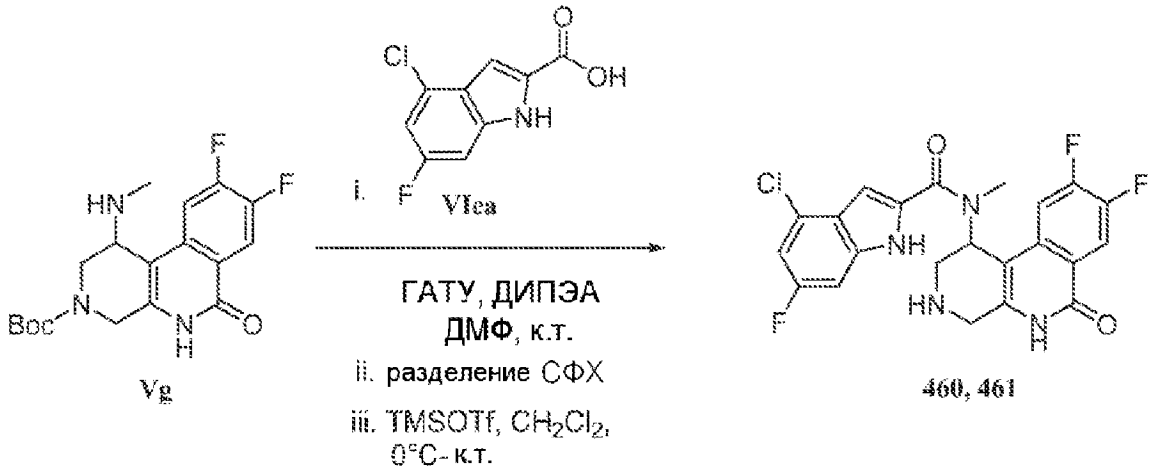


Рацемический *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIeb**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC (30×250 мм) 5мкм, скорость потока: 100 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 458): ЖХМС m/z найдено 441,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,61 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,74 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,00-6,95 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,17 (шс, 5H), 2,79 (шс, 1H), 2,47 (с, 3H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,53 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 459): ЖХМС m/z найдено 441,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,60 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,74 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,00-6,95 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,17 (шс, 5H), 2,79 (шс, 1H), 2,47 (с, 3H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,96 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 460, 461)



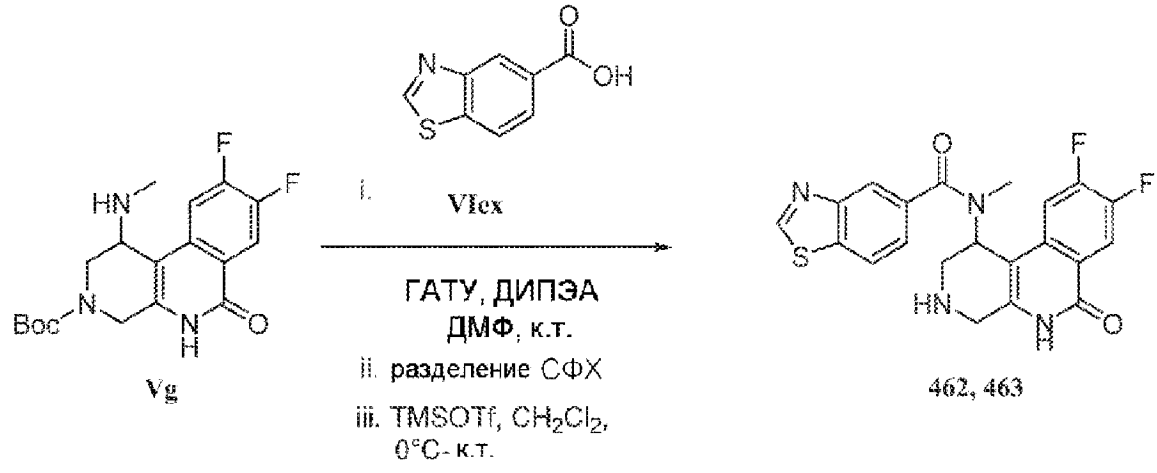
Рацемический *трет*-бутил 1-(4-хлор-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIea**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-30:70. Колонка: Chiralpak OX-H (30×250 мм) 5 мкм, скорость потока: 100 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 460): ЖХМС m/z найдено 441,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,61 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (шс, 1H), 11,68 (шс, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,30-7,14 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,16-2,76 (м, 6H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,60 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 461): ЖХМС m/z найдено 441,2 $[M+H]^+$; ВУ=3,60 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (шс, 1H), 11,69 (шс, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,30-7,14 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,16-2,76 (м, 6H).

Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,43 мин, Колонка: Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид (Соединения 462, 463)

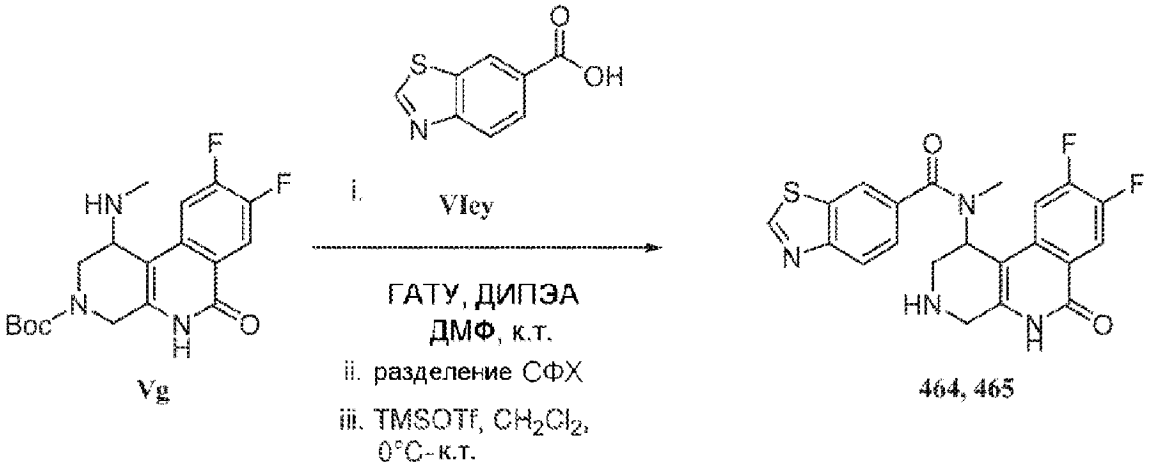


Рацемический *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и бензо[d]тиазол-5-карбоновой кислоты (**VIex**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-30:70. Колонка: LUX CELLOSE (30×250 мм) 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 462): ЖХМС m/z найдено 427,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,47 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,65 (шс, 1H), 9,48 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,15-8,07 (м, 2H), 7,49-7,40 (м, 2H), 5,64 (с, 1H), 3,73 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,26-3,15 (м, 2H), 2,83-2,67 (м, 4H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=7,46 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 463): ЖХМС m/z найдено 427,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,49 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 9,48 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,15-8,07 (м, 2H), 7,49-7,40 (м, 2H), 5,64 (с, 1H), 3,73 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,26-3,15 (м, 2H), 2,83-2,67 (м, 4H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=12,84 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид (Соединения 464, 465)



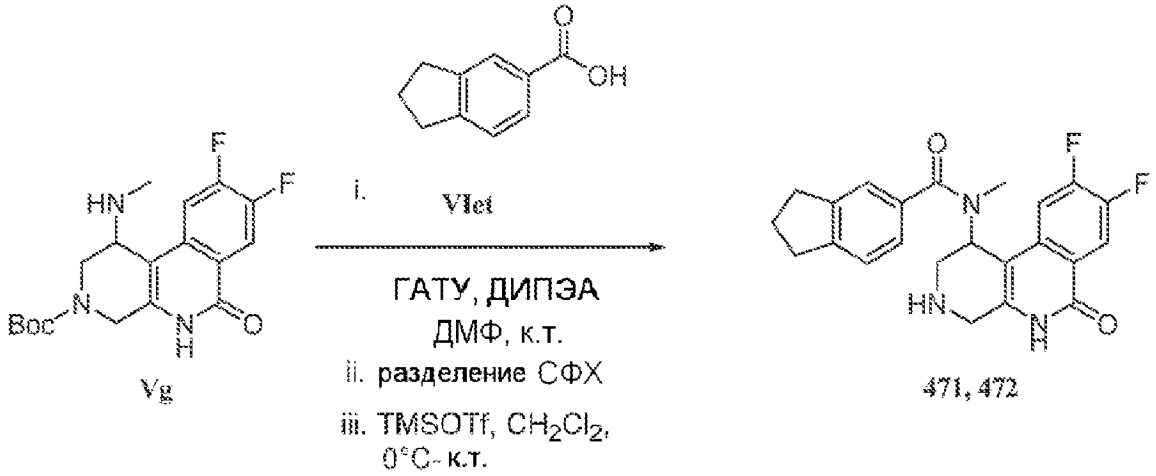
Рацемический *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и бензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (**VIey**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-30:70. Колонка: ChiralPak IA (30×250 мм), 5мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по методике, аналогичной описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 464): ЖХМС m/z найдено 427,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,33 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (шс, 1H), 9,48 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,14

(т, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 5,64 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,27-3,15 (м, 2H), 2,79-2,74 (м, 4H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,74 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 465): ЖХМС m/z найдено 427,2 $[M+H]^+$; ВУ=2,33 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,64 (шс, 1H), 9,48 (шс, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,15-8,1 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 5,63 (с, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,27-3,15 (м, 2H), 2,79-2,74 (м, 4H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,88 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид (Соединения 471, 472)



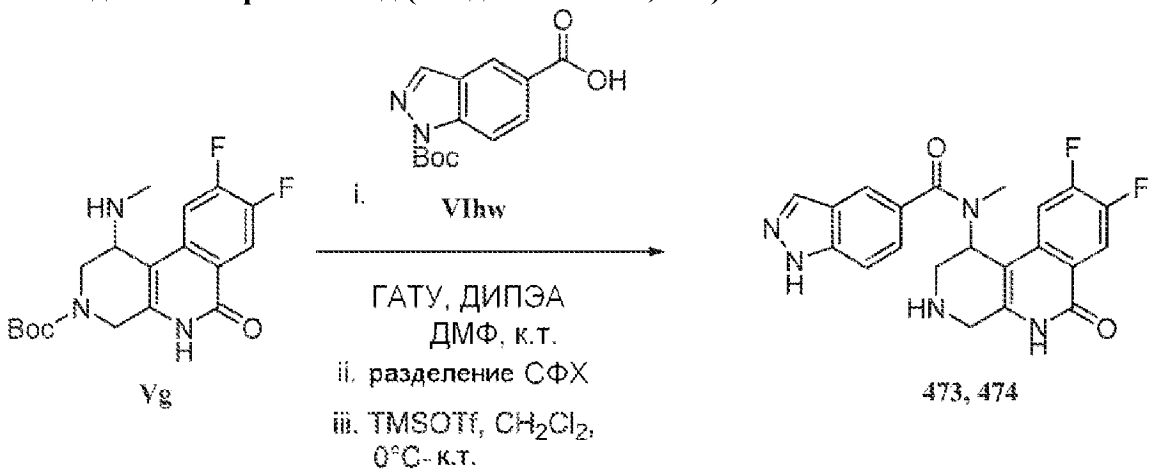
Рацемический *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (**VIet**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel OX-3 (30×250 мм), 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 471): ЖХМС m/z найдено 410,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,31 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (шс, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,22 (д, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,87 (т, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,03 (т, 2H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,25 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 472): ЖХМС m/z найдено 410,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,31 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (шс, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,22 (д, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,87 (т, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,03 (т, 2H) .Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,41 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 30% (0,5% ДЭА в метаноле),

Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид (Соединения 473, 474)



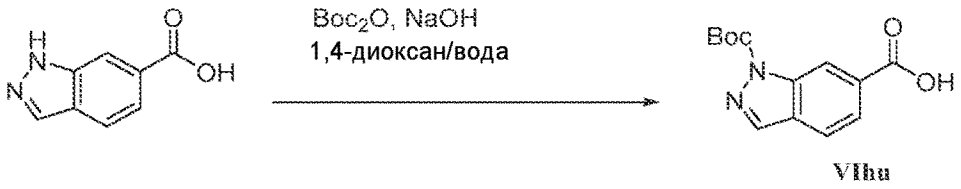
Рацемический *трет*-бутил 1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (**VIhw**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralcel OX-3 (30×250 мм) 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 473): ЖХМС m/z найдено 410,1 $[M+H]^+$; RT 1,90 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,28 (шс, 1H), 11,66 (шс, 1H), 8,19-8,15 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,69 (д, 1H), 3,31-3,2 (м, 2H), 2,81 (с, 4H).Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,04 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 474): ЖХМС m/z найдено 410,1 $[M+H]^+$; ВУ=1,92 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,23 (шс, 1H), 11,61 (шс, 1H), 8,15-8,10 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 5,63 (с, 1H), 3,76 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,25-3,14 (м, 2H), 2,76 (с, 4H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,15 мин, Колонка: Chiralpak IG-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

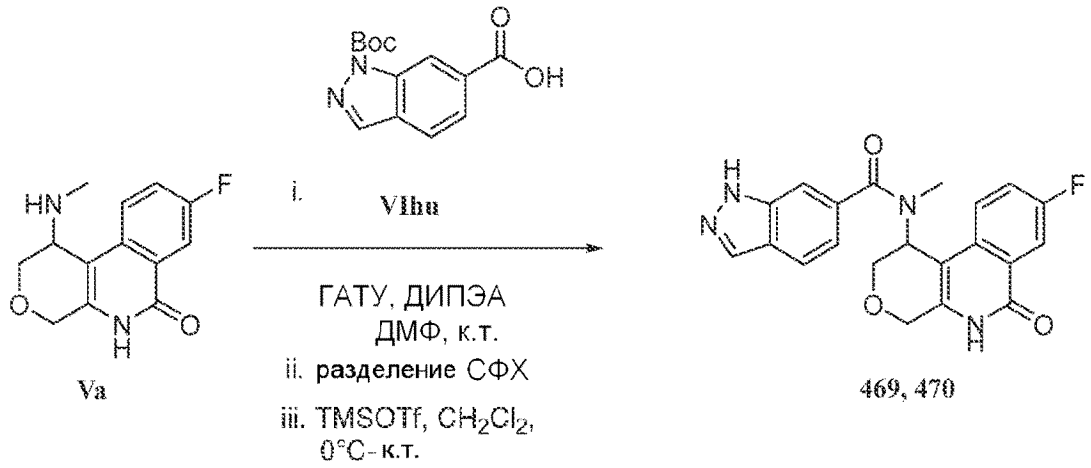
N-(8-Фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид (Соединения 469, 470)

1-(трет-Бутоксикарбонил)-1H-индазол-6-карбоновая кислота (VIhu).



VIhu

К перемешиваемому раствору 1H-индазол-6-карбоновой кислоты (0,20 г, 1,23 ммоль) в 5 мл 1,4-диоксана/воды (1:1) добавляют NaOH (58 мг, 2,46 ммоль) при комнатной температуре. Через 10 минут при комнатной температуре, добавляют ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,54 мл, 2,46 ммоль). Через 5 ч, реакционную смесь гасят водой (100 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывают with насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с н-пентаном (10 мл) при комнатной температуре, фильтруют, и сушат в вакууме с получением 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIhu**, 0,28 г, 86%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z найдено 263,2 $[M+H]^+$.



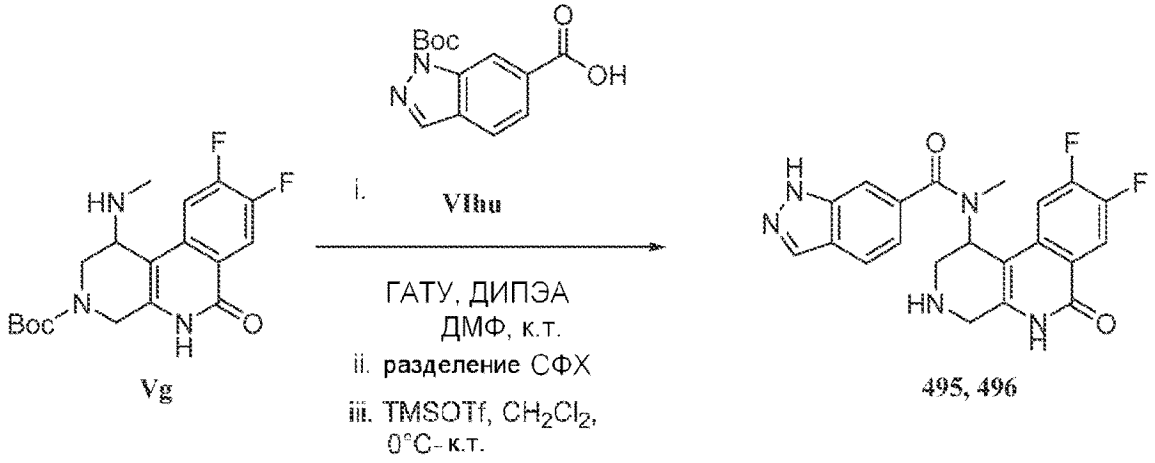
Va **469, 470**

Рацемический *трет*-бутил 6-((8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-1H-индазол-1-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-она (**Vg**) и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIhu**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC-3 (30×250 мм) 5мкм, скорость потока: 110 г/мин, затем снятием защиты Boc разделяют энантиомеры по аналогичной методике, описанной выше.

Энантиомер I (Соединение 469): ЖХМС m/z найдено 393,0 $[M+H]^+$; ВУ=2,58 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 13,22 (шс, 1H), 11,61 (шс, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,93-7,91 (м, 1H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,08-4,04 (м, 1H), 2,69 (с, 3H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,81 мин, Колонка: Chiralpak AD-H (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 470): ЖХМС m/z найдено 393,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,61 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,22 (шс, 1H), 11,61 (шс, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,93-7,91 (м, 1H), 7,84-7,77 (м, 2H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,08-4,04 (м, 1H), 2,69 (с, 3H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,81 мин, Колонка: Chiralpak AD-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид (Соединения 495, 496)



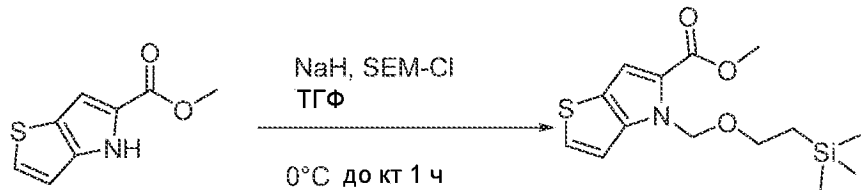
Рацемический *трет*-бутил 1-(1-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (**VIhu**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC-3 (30×250 мм), 5μ, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 495): ЖХМС m/z найдено 410,1 $[M+H]^+$; RT 2,24 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,27 (шс, 1H), 11,67 (шс, 1H), 8,13 (т, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,5 (с, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,07 (д, 1H), 5,64 (с, 1H), 3,78-3,62 (м, 2H), 3,28-3,64 (д, 2H), 2,77 (шс, 1H), 2,71 (с, 3H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,42 мин, Колонка: Chiralpak AS-H (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

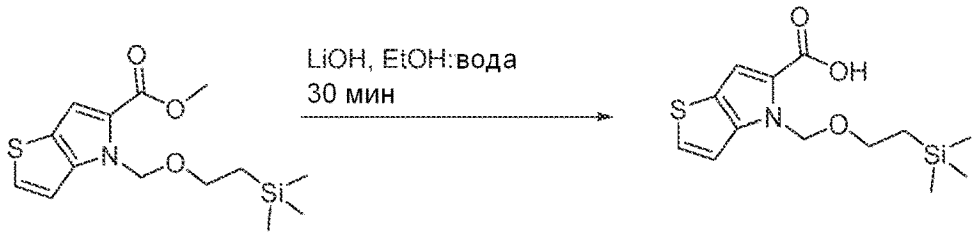
Энантиомер II (Соединение 496): ЖХМС m/z найдено 410,1 $[M+H]^+$; ВУ=2,23 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,20 (шс, 1H), 11,62 (шс, 1H), 8,13 (т, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,5 (с, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,07 (д, 1H), 5,64 (с, 1H), 3,78-3,62 (м, 2H), 3,28-3,61 (д, 2H), 2,78 (шс, 1H), 2,71 (с, 3H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=1,85 мин, Колонка: Chiralpak AS-H (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

2-Фтор-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-

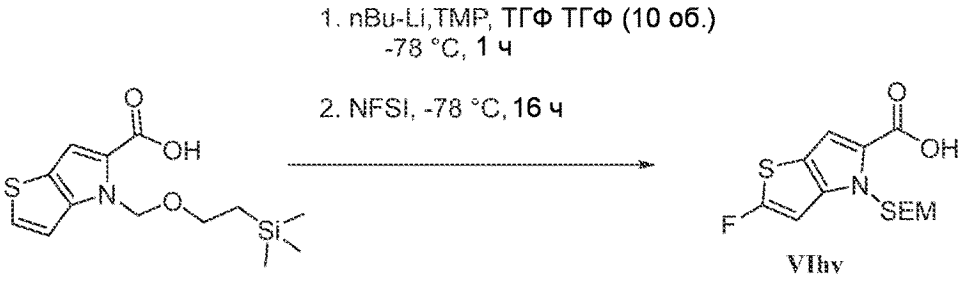
карбоновая кислота



Стадия i: К перемешиваемому при 0°C раствору метил 4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилата (10 г, 52,2 ммоль) в 100 мл ТГФ добавляют NaH (60% в минеральном масле, 6,6 г, 166 ммоль). После добавления, реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляют 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (14,6 мл, 82,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (100 мл) и экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с н-пентаном (50 мл) при комнатной температуре, фильтруют, сушат в вакууме с получением метил 4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилата (10 г, 75%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: m/z найдено 312,28 $[M+H]^+$.



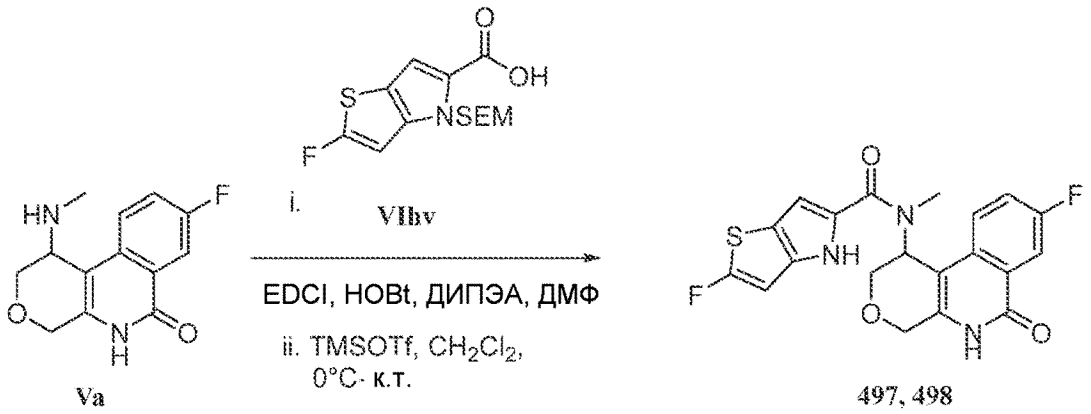
Стадия ii: К перемешиваемому раствору метил 4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилата (10 г, 32,1 ммоль) в 100 мл EtOH добавляют LiOH (3,8 г, 160,5 ммоль). После добавления, реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализуют 1 M HCl (50 мл) и водный слой экстрагируют 10% метанолом в дихлорметане (2×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с н-пентаном (50 мл) при комнатной температуре, фильтруют, сушат в вакууме с получением (4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (8 г, 83%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: m/z найдено 298,44 $[M+H]^+$.



VIIIv

Стадия iii: К перемешиваемому раствору 4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (6,0 г, 20,17 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (7,6 мл, 40,34 ммоль) в 60 мл сухого ТГФ при -78°C добавляют n-BuLi (2,5M раствор в гексане, 16,13 ммоль, 40,34 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляют N-фторбензолсульфонимид (7,6 г, 24,2 ммоль) при -78°C. Смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают полу-препаративной ЖХСД с обращенной фазой с получением 2-фтор-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhv**, 1,8 г, 28%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: m/z найдено 324,29 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 12,55 (шс, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,17 (д, 1H), 5,81 (с, 2H), 3,44 (т, 2H), 0,77 (т, 2H), 0,18 (с, 9H).

2-Фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединения 497, 498)



Стадия i: К перемешиваемому раствору 2-фтор-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhv**, 305 мг, 0,96 ммоль) в 1 мл ДМФ при комнатной температуре добавляют ДИПЭА (0,45 мл, 2,42 ммоль), EDC.HCl (231 мг, 1,2 ммоль) и HOBt (164 мг, 1,2 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин при комнатной температуре, добавляют рацемический 8-фтор-1-(метиламино)-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он (**Va**, 0,20 г, 0,81 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь выливаю в ледяную воду (10 мл), перемешивают в течение 30 мин. Полученный осадок собирают фильтрацией, промывают водой, и сушат в вакууме с получением 150 мг (0,27 ммоль, 34%) 2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамида (150 мг, 0,27 ммоль).

ЖХМС: m/z найдено 546,16 $[M+H]^+$.

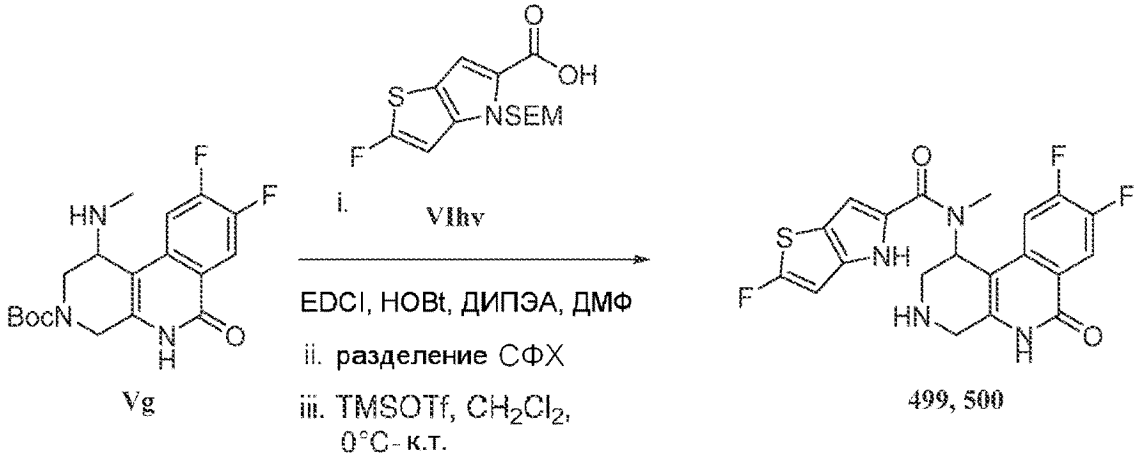
Стадия ii: К раствору 2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-

5-карбоксамида (200 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (1 мл) при -15°C добавляют TMS-OTf (0,16 мл, 0,73 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при -15°C в течение 30 мин. Реакцию гасят 10% насыщенным раствором Na_2CO_3 (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток растирают с диэтиловым эфиром (10 мл) и фильтруют. Твердое вещество сушат в вакууме с получением 2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамида (13 мг, 67%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: m/z найдено 416,32 $[M+H]^+$. Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IA-3 (30×250 мм) 5 мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Энантиомер I (Соединение 497): ЖХМС m/z найдено 416,0 $[M+H]^+$; RT 3,97 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,93 (шс, 1H), 11,62 (шс, 1H), 7,90-7,88 (дд, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,50 (шс, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,78 (шс, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,12-4,01 (м, 2H), 3,09 (с, 3H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=6,44 мин, Колонка: Chiralpak AS-H (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 498): ЖХМС m/z найдено 416,0 $[M+H]^+$; ВУ=3,97 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,94 (шс, 1H), 11,62 (шс, 1H), 7,91-7,88 (дд, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,50 (шс, 1H), 6,88 (шс, 1H), 6,78 (шс, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,09-4,04 (м, 2H), 3,09 (с, 3H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=4,42 мин, Колонка: Chiralpak AS-H (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% (0,5% ДЭА в метаноле), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-(8,9-Дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид (Соединения 499, 500)



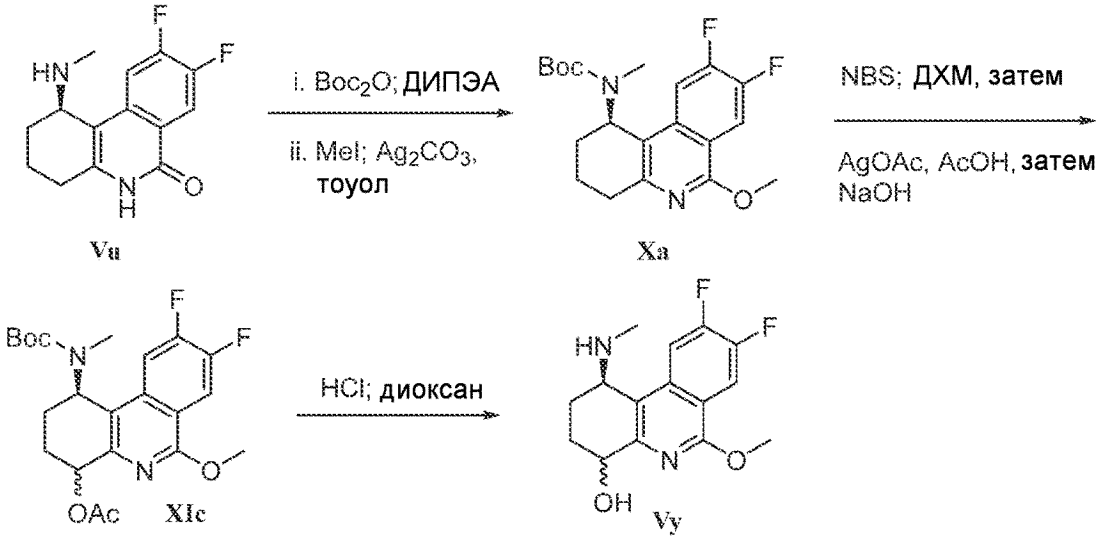
Рацемический трет-бутил 8,9-дифтор-1-(2-фтор-N-метил-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамидо)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилат синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из *трет*-бутил 8,9-дифтор-1-(метиламино)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидробензо[c][1,7]нафтиридин-3(2H)-карбоксилата (**Vg**) и 2-фтор-4-((2-

(триметилсилил)этокси)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоновой кислоты (**VIhv**). Энантиомеры затем разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC-3 (30×250 мм) 5мкм, скорость потока: 110 г/мин, и каждый превращают в конечный продукт по аналогичной методике, описанной выше (для соединений **160**, **161**).

Энантиомер I (Соединение 499): ЖХМС m/z найдено 433,0 $[M+H]^+$; RT 3,27 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (шс, 2H), 8,1 (т, 1H), 7,28 (шс, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,77 (шс, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,26-2,99 (м, 5H), 2,85 (д, 1H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,26 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (0,2% 7 N аммиак в метаноле в 1:1 Ацетонитрил/Метанол), Скорость потока: 3,0 г/мин.

Энантиомер II (Соединение 500): ЖХМС m/z найдено 433,0 $[M+H]^+$; ВУ=3,31 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,74 (шс, 2H), 8,10 (т, 1H), 7,28 (шс, 1H), 6,89-6,77 (м, 2H), 5,79 (с, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,26-2,99 (м, 5H), 2,85 (д, 1H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=2,36 мин, Колонка: Chiralcel OX-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 50% (0,2% 7 N аммиак в метаноле в 1:1 Ацетонитрил/Метанол), Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 504 и 505)



Стадия i. К перемешиваемому раствору (R)-8,9-дифтор-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vu**, 0,50 г, 1,80 ммоль) в 5 мл ДХМ при комнатной температуре в инертной атмосфере добавляют ДИПЭА (0,99 мл, 5,60ммоль), затем BOC ангидрид (0,67 г, 2,20 ммоль). Смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл), и экстрагируют этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с диэтиловым эфиром (10 мл). Полученный осадок собирают и сушат в вакууме с получением

неочищенного *трет*-бутил (8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)(метил)карбамата (500 мг). ЖХМС: m/z найдено 365,3 $[M+H]^+$.

К перемешиваемому раствору 1,5 г (4,11 ммоль, 1,0 экв.) трет-бутил (8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)(метил)карбамата (1,50 г, 4,11 ммоль) в 70 мл толуола при комнатной температуре добавляют Ag_2CO_3 (2,27 г, 8,2 ммоль) и метилйодид (0,89 мл, 14,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. При охлаждении, реакционную смесь фильтруют через слой CELITE®. Слой CELITE® промывают EtOAc (100 мл). Объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и неочищенное соединение выделяют флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/гексан, 10-20% градиент) с получением трет-бутил (8,9-дифтор-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофенантридин-1-ил)(метил)карбамата (**Xa**) (0,82 г, 52%). ЖХМС m/z найдено 379,2 $[M+H]^+$; ВУ=1,76 мин (Способ E).

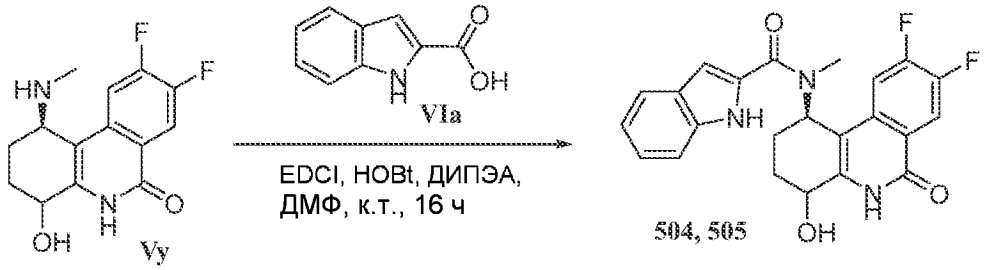
Стадия ii. К перемешиваемому раствору трет-бутил (8,9-дифтор-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофенантридин-1-ил)(метил)карбамата (**Xa**, 0,20 г, 2,4 ммоль) в 6 мл ДХМ при комнатной температуре добавляют N-бромсукцинимид (187 мг, 2,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой CELITE® и слой CELITE® промывают EtOAc (100 мл). Объединенный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и неочищенное соединение выделяют флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/петролейный эфир, 10-20% градиент) с получением трет-бутил (4-бром-8,9-дифтор-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофенантридин-1-ил)(метил)карбамата (120 мг, 49%) в виде смеси диастереомеров. ЖХМС m/z найдено 457 $[M-H]^+$.

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (4-бром-8,9-дифтор-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофенантридин-1-ил)(метил)карбамата (1,2 г, 2,6 ммоль) в 12 мл уксусной кислоты при комнатной температуре добавляют ацетат серебра (0,43 г, 4,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. При охлаждении, реакционную смесь гасят 10 N NaOH (10 мл) и экстрагируют ДХМ (100 мл). Органические слои фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное соединение выделяют флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/петролейный эфир, 10-20% градиент) с получением 260 мг 1-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-8,9-дифтор-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофенантридин-4-илацетата (**XIc**, 0,26 г, 22%).ЖХМС m/z найдено 437,3 $[M+H]^+$; ВУ=1,76 мин (Способ E);

Стадия iii. К перемешиваемому раствору 260 мг (0,59 ммоль, 1,0 экв.) 1-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-8,9-дифтор-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрофенантридин-4-илацетата (0,26 г, 0,59 ммоль) в 10 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре добавляют 4M HCl в диоксане (2,5 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и неочищенную смесь разбавляют MeOH (10 мл). Добавляют карбонат калия (83 мг, 0,59 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в

течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл), и экстрагируют этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирают с диэтиловым эфиром (10 мл). Полученный осадок собирают фильтрацией и сушат в вакууме с получением 150 мг 8,9-дифтор-4-гидрокси-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vy**, 150 мг). ЖХМС m/z найдено 281,27 $[M+H]^+$. ВУ=1,56 мин (Способ E);

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 504 и 505)



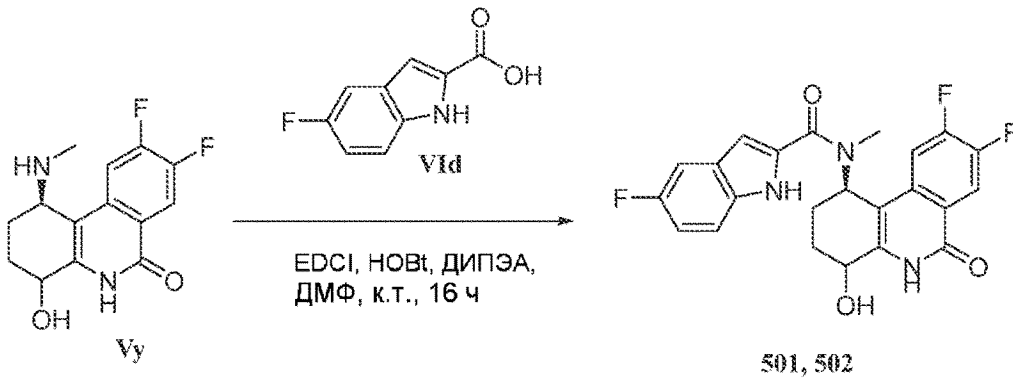
К перемешиваемому раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIa**, 41 мг, 0,25 ммоль) в 1 мл ДМФ при комнатной температуре добавляют ДИПЭА (0,16 мл, 0,91 ммоль), EDCI-HCl (63 мг, 0,32 ммоль) и HOBt (45 мг, 0,33 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин, добавляют 9-дифтор-4-гидрокси-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-он (**Vy**, 60 мг, 0,22 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 16 ч. Реакционную смесь выливаю в ледяную воду (10 мл) и перемешивают в течение 30 минут. Полученный осадок фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме с получением N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида (45 мг, 49%) в виде смеси диастереомеров.

Диастереомеры последовательно разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak IC-3 (30×250 мм) 5мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Диастереомер I (Соединение 504): ЖХМС m/z найдено 421,41 $[M-H]^-$; ВУ=1,75 мин (Способ A); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 11,75 (шс, 2H), 8,11 (т, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,90 (с, 1H) 5,92 (шс, 1H), 4,52 (шс, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,07-1,88 (м, 4H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,97 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол Скорость потока: 3,0 г/мин.

Диастереомер II (Соединение 505): ЖХМС m/z найдено 424,3 $[M+H]^+$; ВУ=1,79 мин (Способ E); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,70 (шс, 2H), 8,12 (т, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,90 (с, 1H) 5,93 (шс, 1H), 4,6 (т, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,27-1,75 (м, 4H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,48 мин, Колонка: Chiralpak IC-3 (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединения 501 и 502)

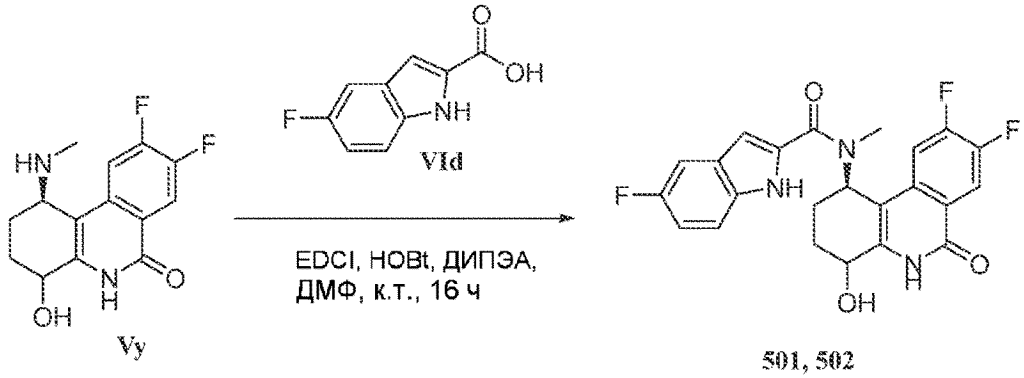


Диастереомерную смесь N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из диастереомерной смеси (1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vy**) и 5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VId**). Диастереомеры последовательно разделяют препаративной СФХ: Способ изократный, Подвижная фаза метанол:CO_2-40:60. Колонка: Chiralpak LuX Cellulose (30×250 мм) 5мкм, скорость потока: 110 г/мин.

Диастереомер I (Соединение 501): ЖХМС m/z найдено 442,0 $[M+H]^+$; ВУ=3,97 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 11,8 (шс, 2H), 8,11 (т, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,36-7,23 (м, 2H), 7,07 (т, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,90 (т, 1H), 4,60 (т, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,07-2,33 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=3,97 мин, Колонка: Chiralpak Lux Cellulose (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол Скорость потока: 3,0 г/мин.

ДиастереомерII (Соединение 502): ЖХМС m/z найдено 442,1 $[M+H]^+$; ВУ=3,95 мин (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,8 (шс, 2H), 8,11 (т, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,07 (т, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,91 (т, 1H), 4,53 (т, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,1-1,86 (м, 4H). Хиральная аналитическая СФХ: ВУ=5,48 мин, Колонка: Chiralpak Lux Cellulose (4,6×150 мм) 3 мкм, 40% Метанол Скорость потока: 3,0 г/мин.

N-((1R)-8,9-Дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид (Соединение 503)



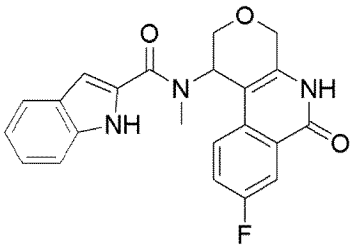
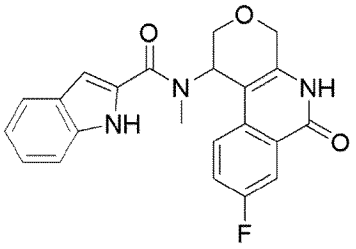
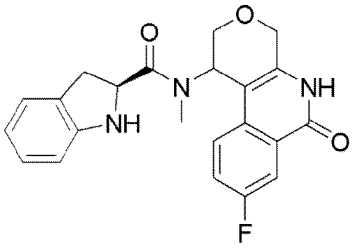
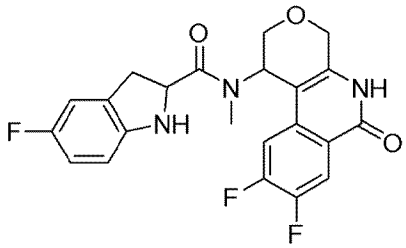
Диастереоизомерную (2:3) смесь N-((1R)-8,9-Дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамида синтезируют по методике, аналогичной описанной выше, из диастереомерной смеси (1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-1-(метиламино)-1,3,4,5-тетрагидрофенантридин-6(2H)-она (**Vy**) и

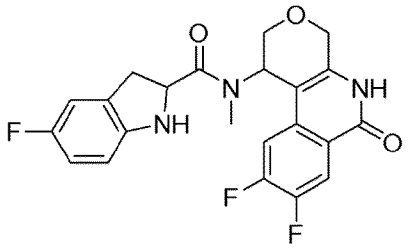
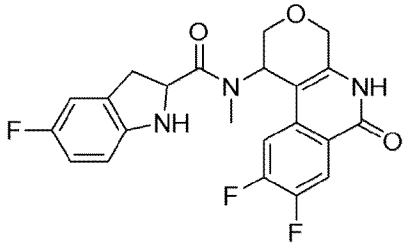
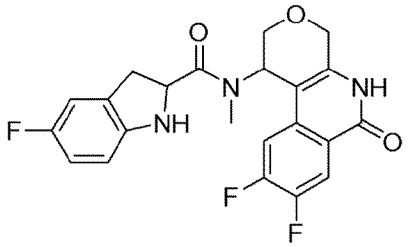
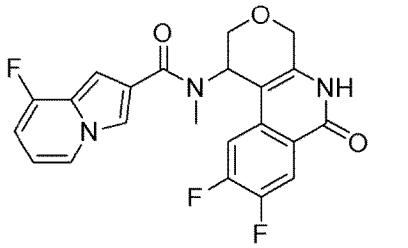
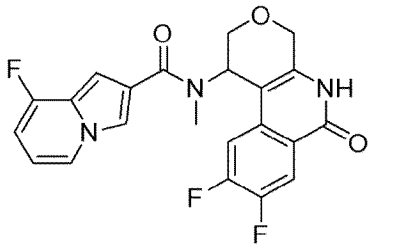
5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (**VIi**). ЖХМС: m/z найдено 460,0 $[M+H]^+$, ВУ=4,15 мин, (Способ А); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): 11,90 (шс, 1H), 11,30 (шс, 1H), 8,12 (т, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,40-7,27(м, 2H), 6,93 (шс, 1H), 5,90 (т, 1H), 5,67 (шс, 1H), 4,57 (д, 1H), 2,94 (д, 3H), 2,27-2,05 (м, 2H), 1,93-1,76 (м, 2H).

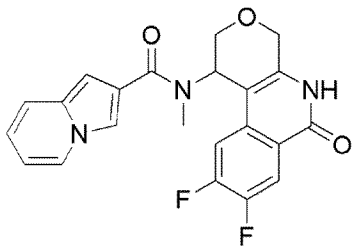
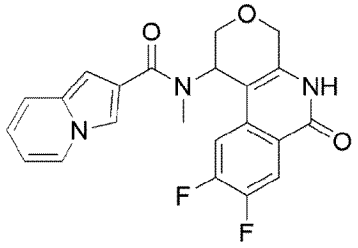
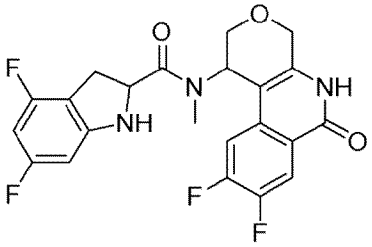
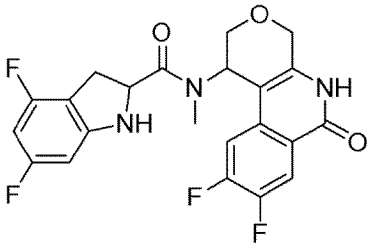
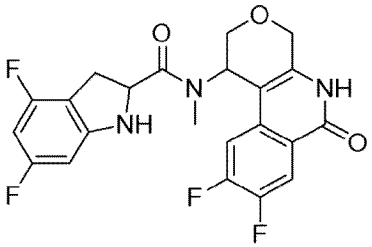
ПРИМЕР 2: БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

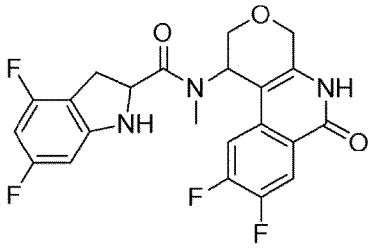
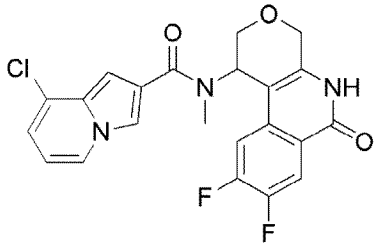
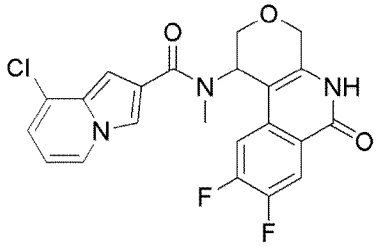
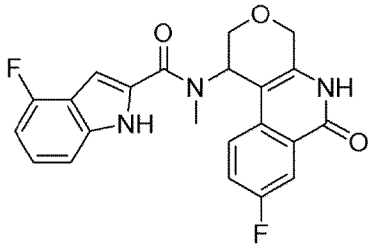
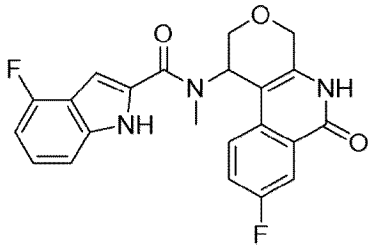
Типовые соединения по изобретению тестируют на их способность ингибировать образование релаксированной кольцевой ДНК (ркДНК) в анализе HepDE19, как описано в другом месте настоящего документе. Результаты представлены в таблице 3.

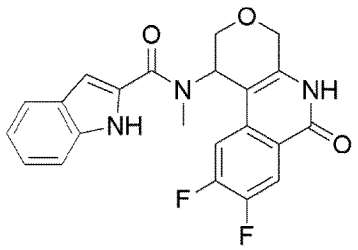
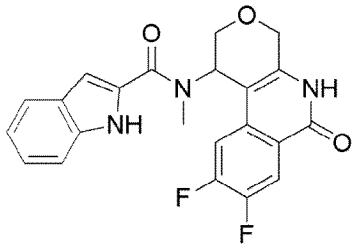
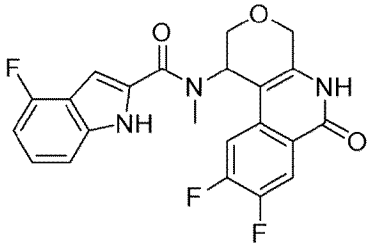
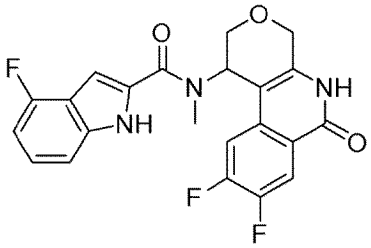
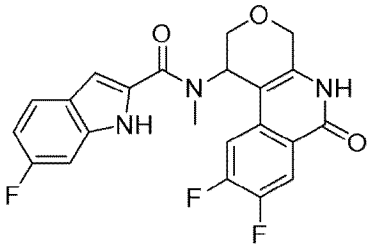
Таблица 3.

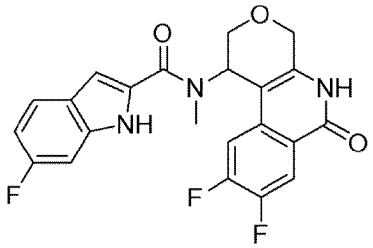
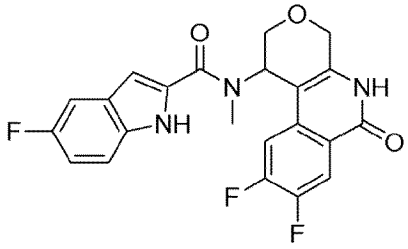
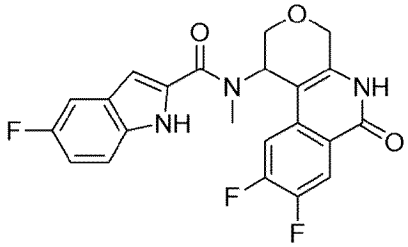
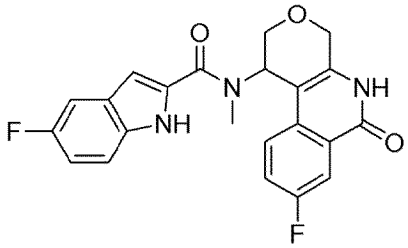
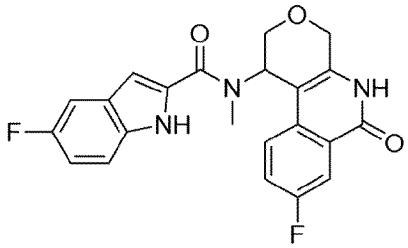
№	Номенклатура	DE-19bDNA EC_{50} (мкМ)
1	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	8,6
2	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02
4	 (2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид **диастереоизомер II**	0,13
5	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид **диастереоизомер IA**	0,02

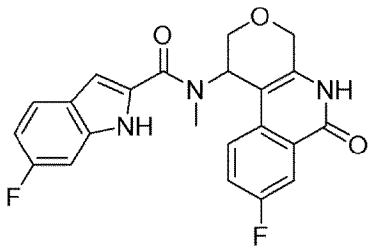
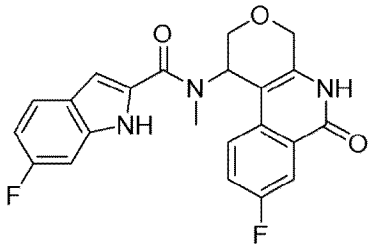
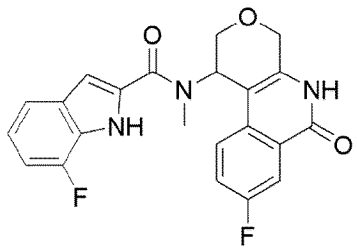
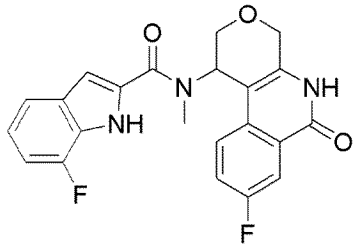
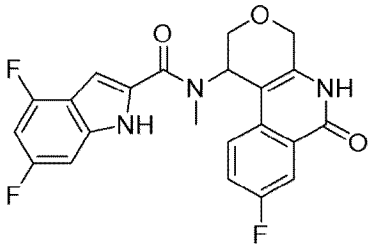
6	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид **диастереоизомер IIA**	9,6
7	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид **диастереоизомер IB**	0,01
8	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид **диастереоизомер IIB**	1,4
9	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолizine-2-карбоксамид **энантиомер I**	3,3
10	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолizine-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01

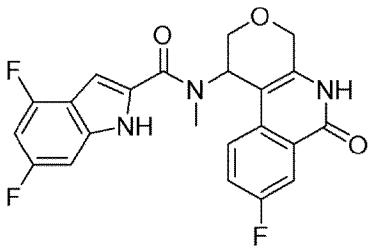
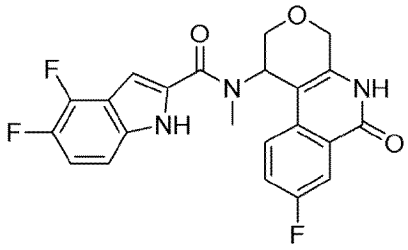
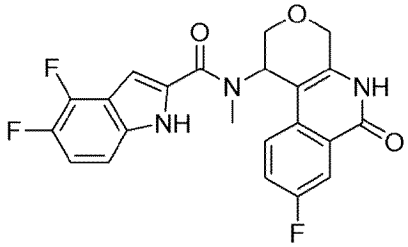
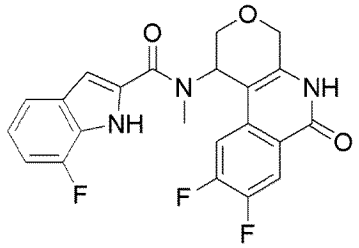
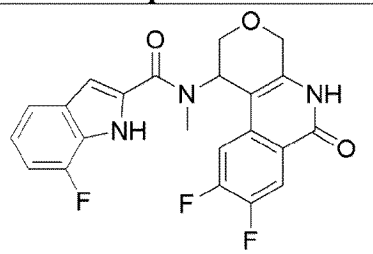
11	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	5,3
12	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
13	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид **диастереомер Ia**	12
14	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид **диастереомер IIa**	0,04
15	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид **диастереомер Ib**	0,96

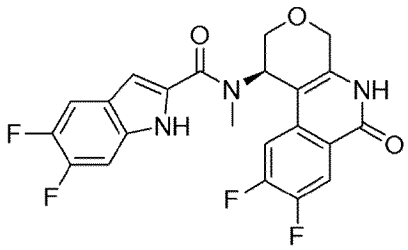
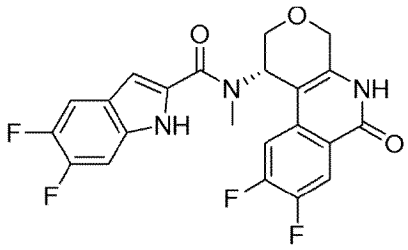
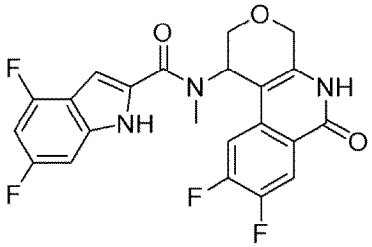
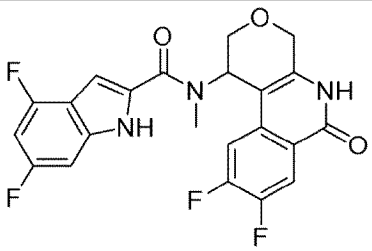
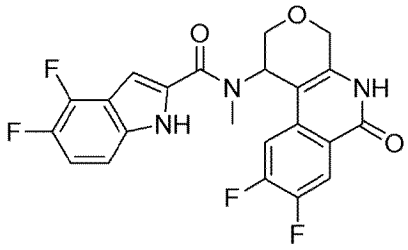
16	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид **диастереомер IIb**	0,02
17	 8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,9
18	 8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
19	 4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,5
20	 4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02

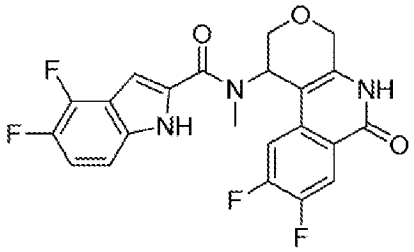
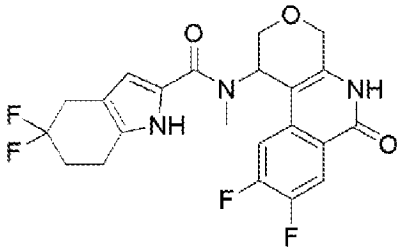
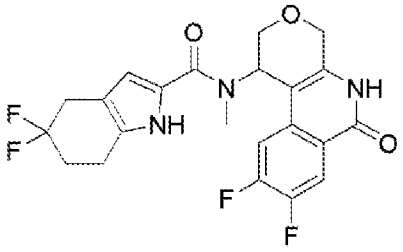
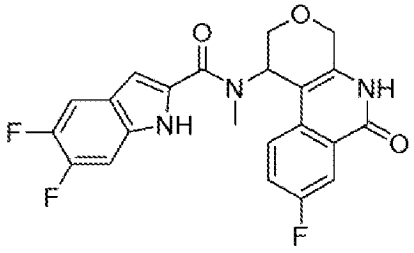
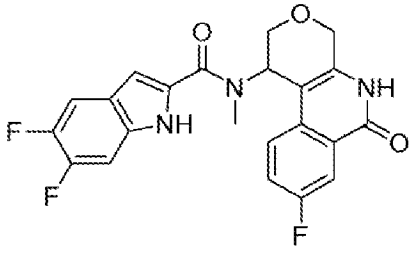
21	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	3,3
22	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
23	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	4,5
24	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,004
25	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,82

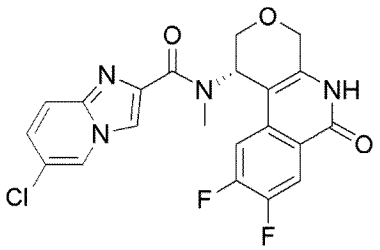
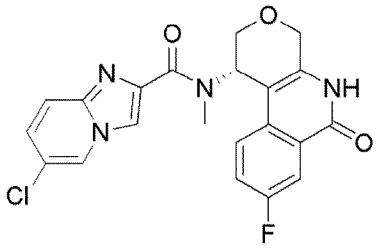
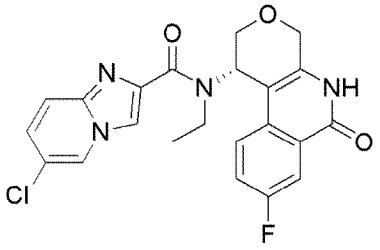
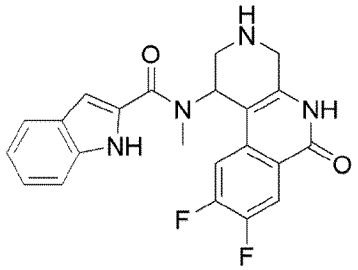
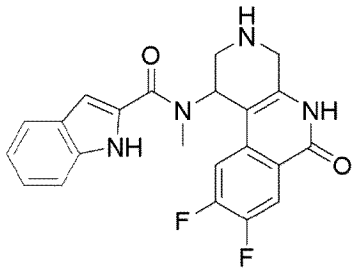
26	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
27	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,37
28	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,004
29	 5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,5
30	 5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01

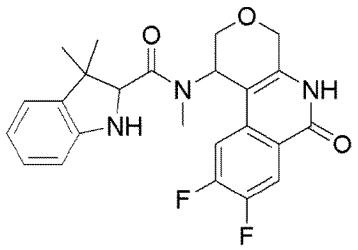
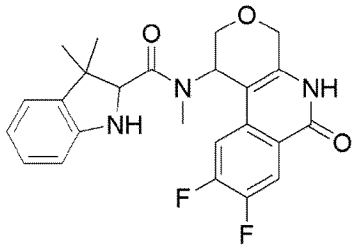
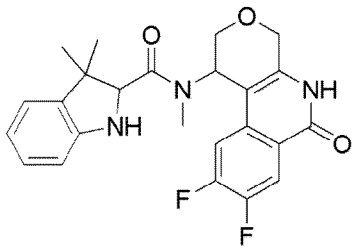
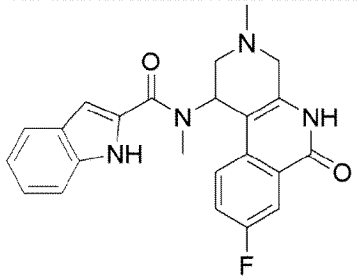
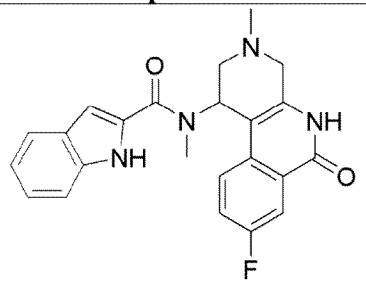
31	 6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,2
32	 6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02
33	 7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,8
34	 7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,03
35	 4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,4

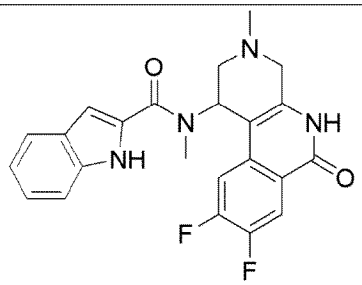
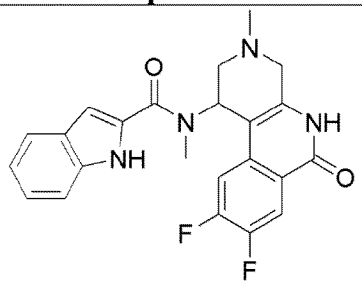
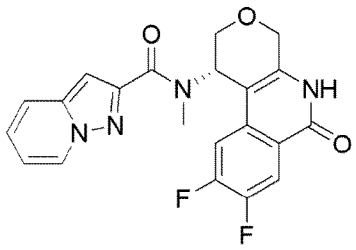
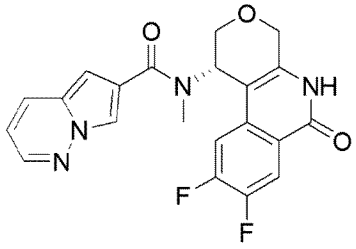
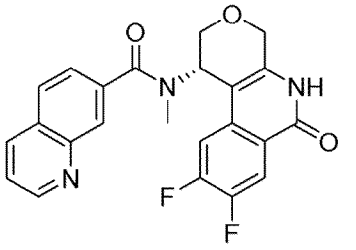
36	 4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02
37	 4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,7
38	 4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
39	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,77
40	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01

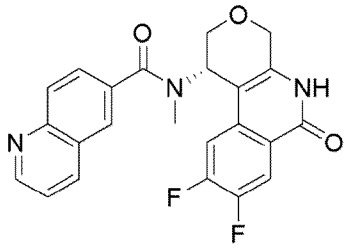
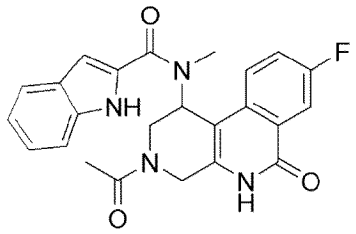
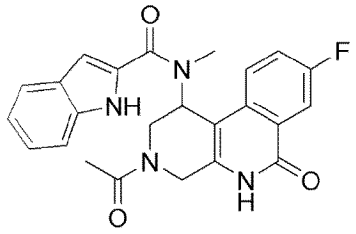
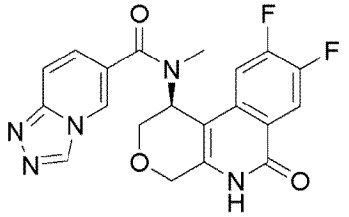
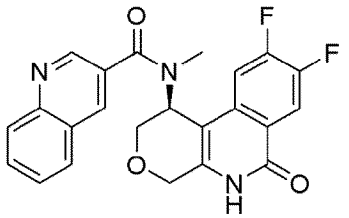
41	 (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	2,2
42	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,005
43	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,8
44	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
45	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,31

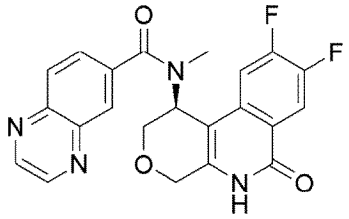
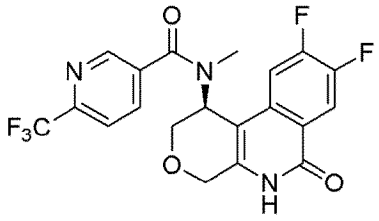
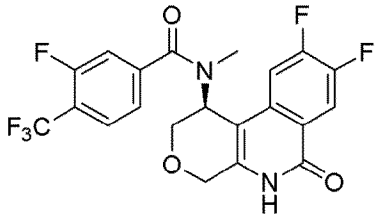
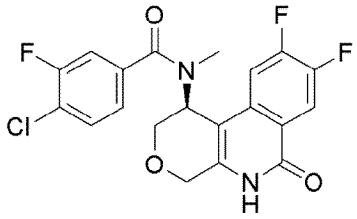
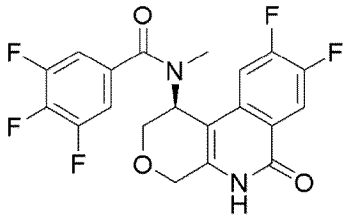
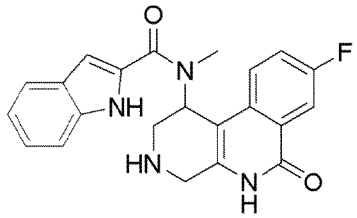
46	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,005
47	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,02
48	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,77
49	 5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	2,1
50	 5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01

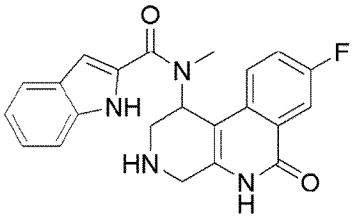
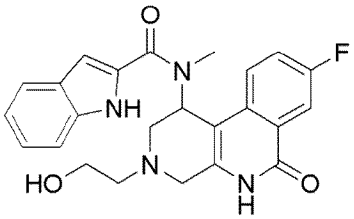
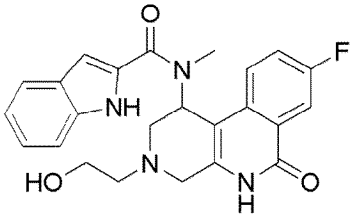
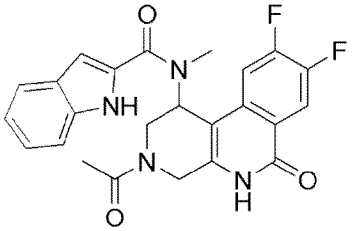
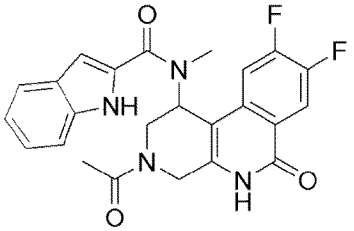
51	 (S)-6-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид	1,3
52	 (S)-6-Хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид	4,1
53	 (S)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид	2,5
54	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,85
55	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01

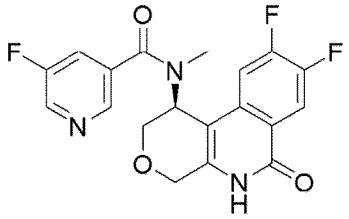
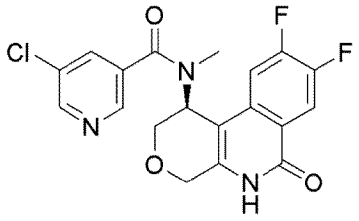
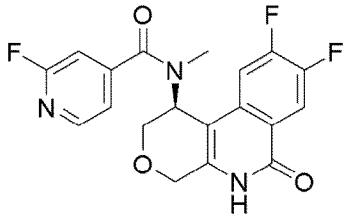
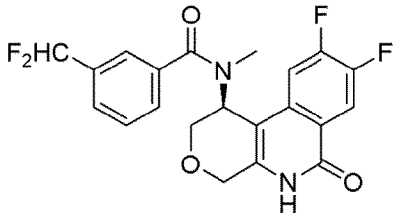
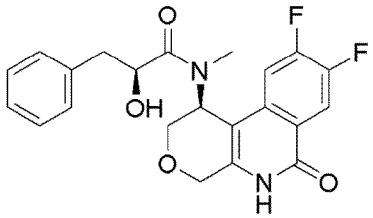
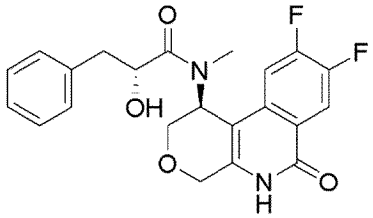
56	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,3,3-триметилиндолин-2-карбоксамид **диастереоизомер IIa**	18
57	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,3,3-триметилиндолин-2-карбоксамид **диастереоизомер Ia**	23
59	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,3,3-триметилиндолин-2-карбоксамид **диастереоизомер IIb**	22
60	 N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	5,9
61	 N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	2,3

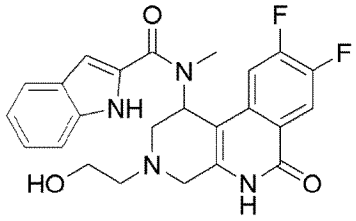
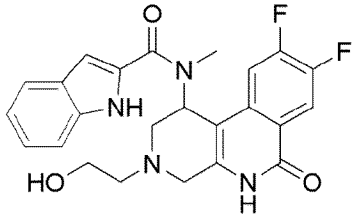
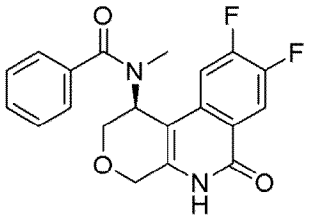
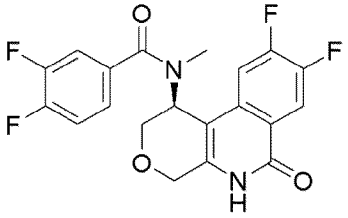
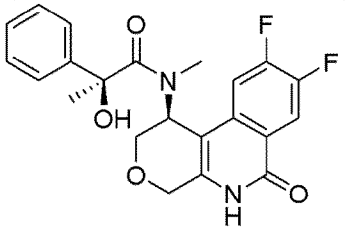
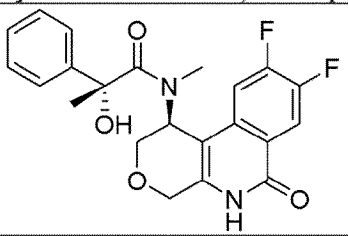
62	 N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	5,1
63	 N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,17
64	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид	0,63
65	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилpyrrolo[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид	0,15
66	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид	2,3

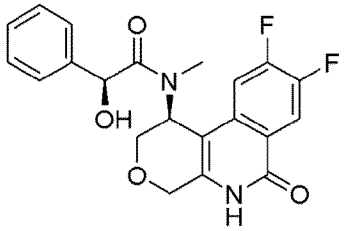
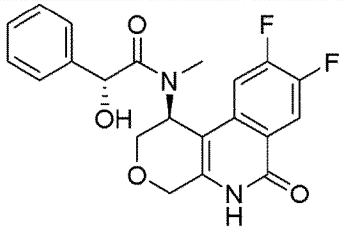
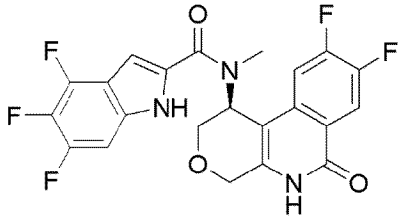
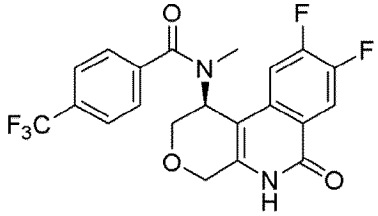
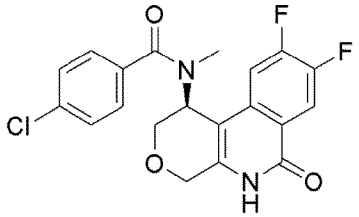
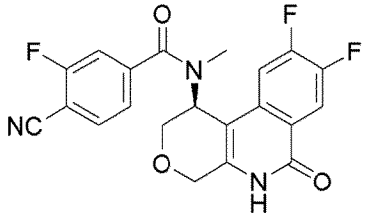
67	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид	1,6
68	 N-(3-Ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	5,5
69	 N-(3-Ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	21
70	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]triazolo[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид	22
71	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид	0,33

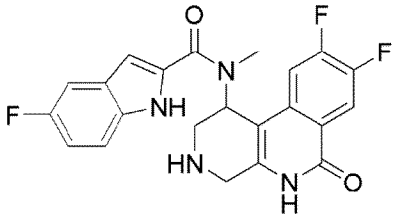
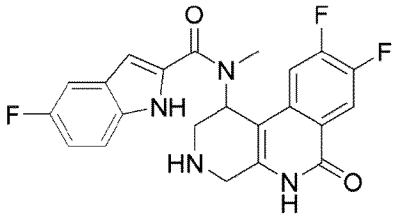
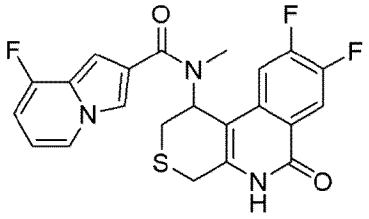
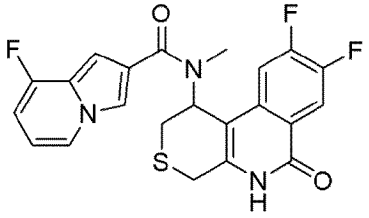
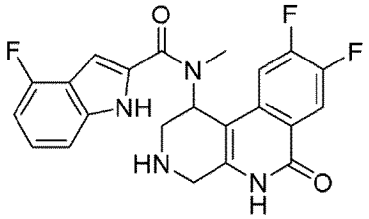
72	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид	3,8
73	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид	0,12
74	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид	0,01
75	 (S)-4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид	0,02
76	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид	0,09
77	 N-(8-Фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,15

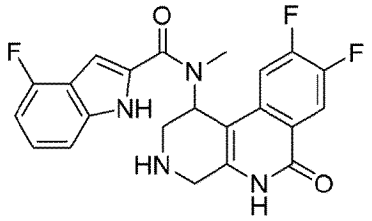
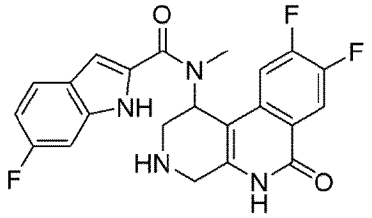
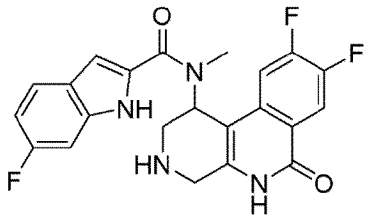
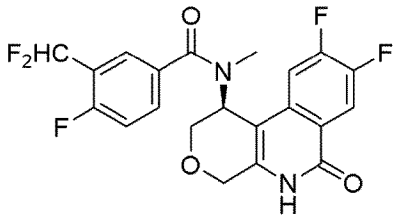
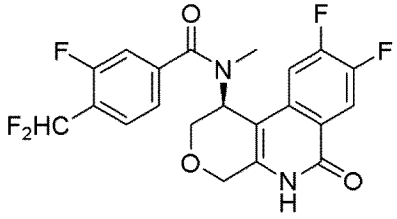
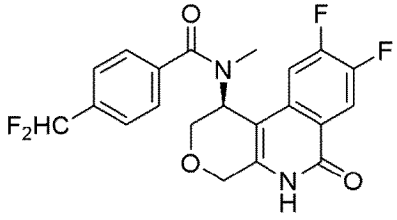
78	 N-(8-Фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	8,1
79	 N-(8-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	10
80	 N-(8-Фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	6,3
81	 N-(3-Ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	14
82	 N-(3-Ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	3,5

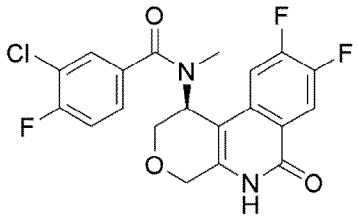
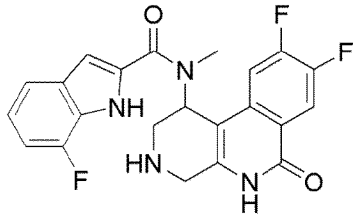
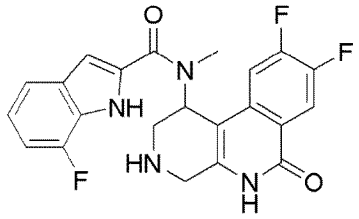
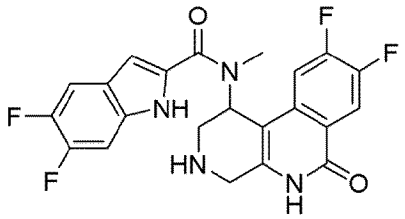
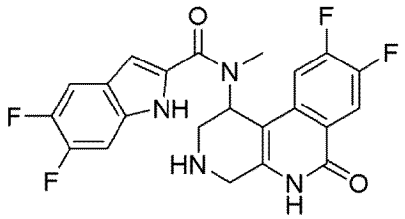
83	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид	7,0
84	 (S)-5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид	5,7
85	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид	0,63
86	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид	0,03
87	 (S)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид	3,2
88	 (R)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид	0,48

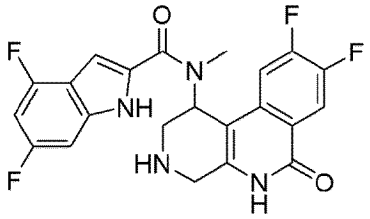
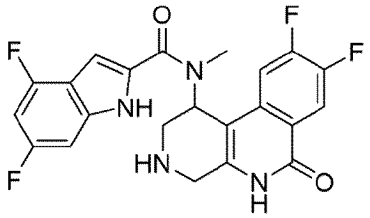
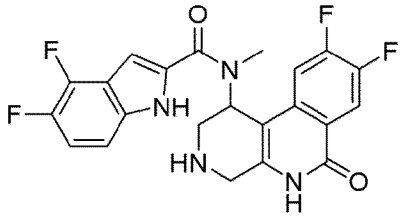
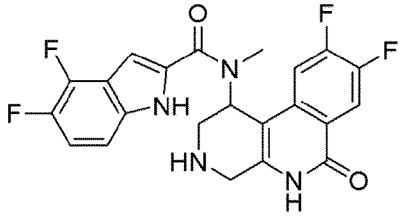
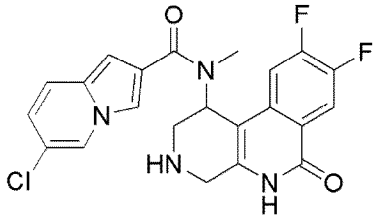
89	 N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	7,9
90	 N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,5
91	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид	1,01
92	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид	0,28
93	 (S)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид	12
94		3,2

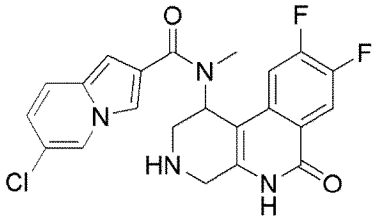
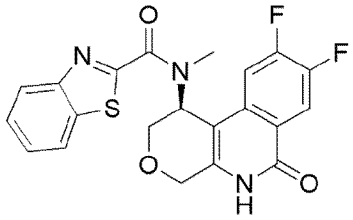
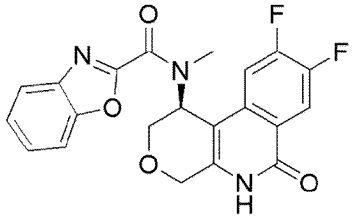
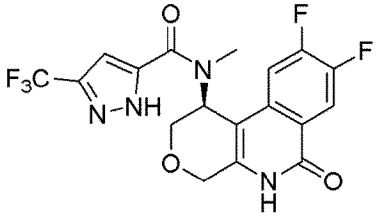
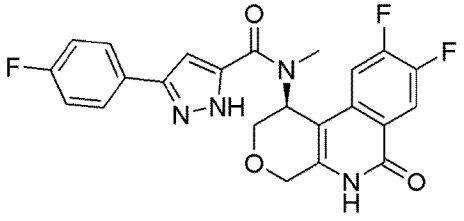
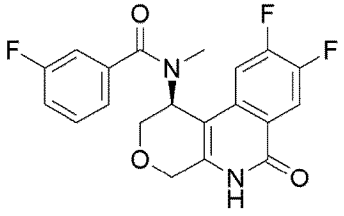
	(R)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид	
95	 (S)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид	24
96	 (R)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид	10
97	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
98	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметил)бензамид	0,01
99	 (S)-4-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид	0,02
100	 (S)-4-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид	0,04

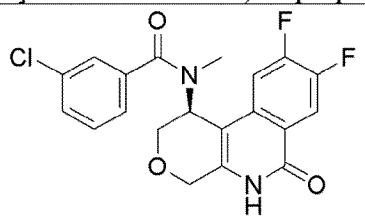
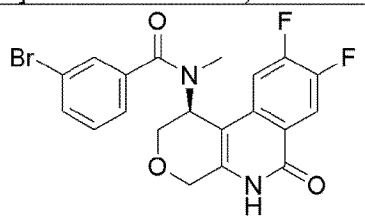
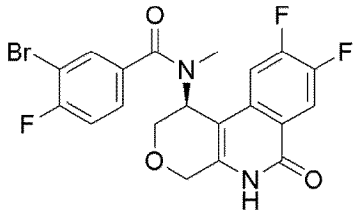
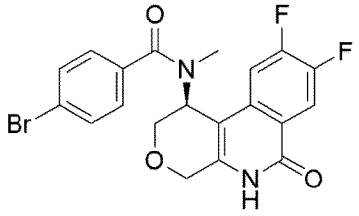
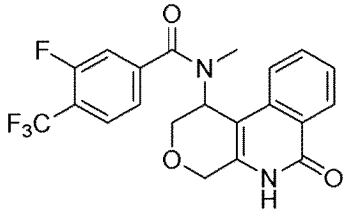
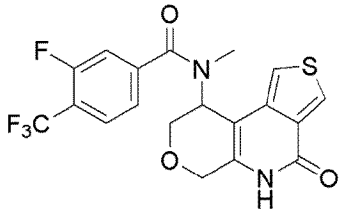
101	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,01
102	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	1,8
103	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	2,5
104	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
105	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,01

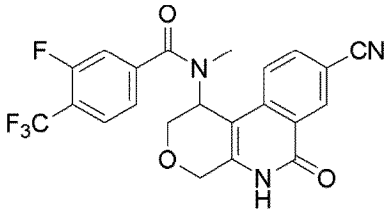
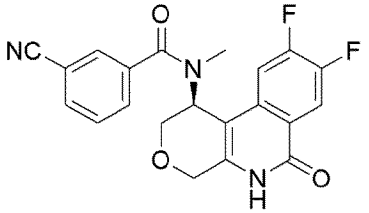
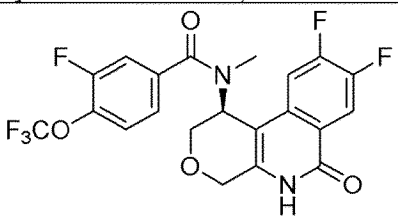
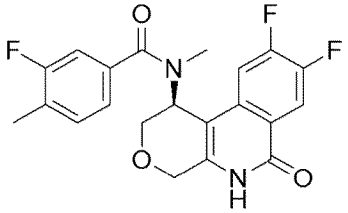
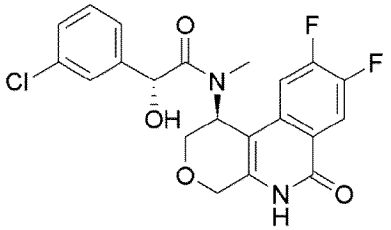
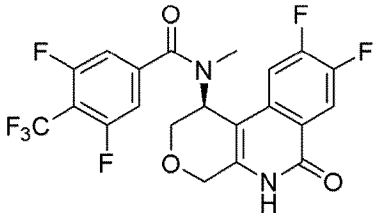
106	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,10
107	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,02
108	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	1,6
109	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид	0,02
110	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид	0,01
111	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-	0,02

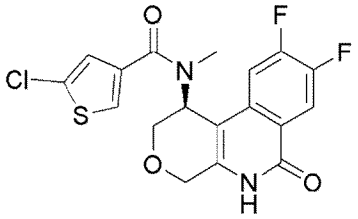
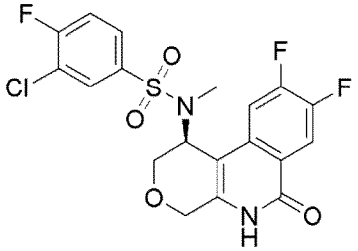
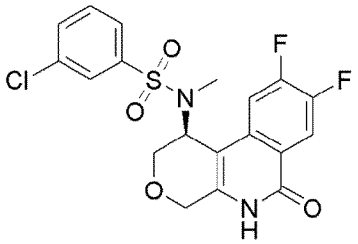
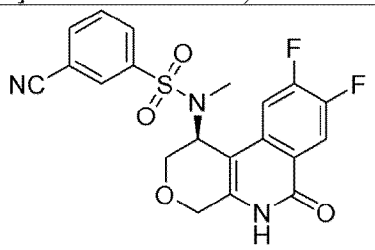
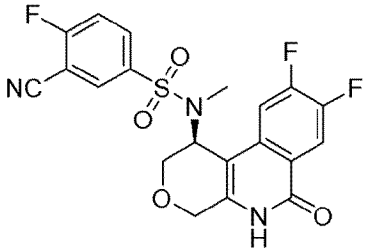
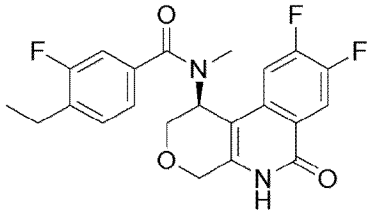
	c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид	
112	 (S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид	0,04
113	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,43
114	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02
115	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,02
116	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	1,3

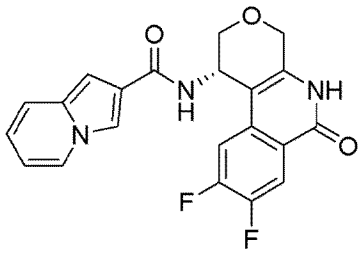
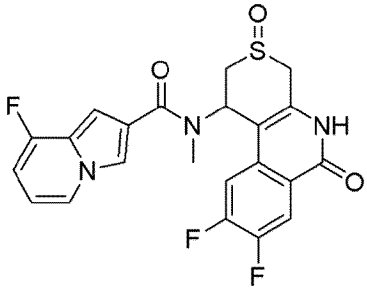
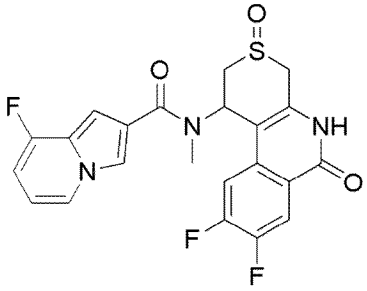
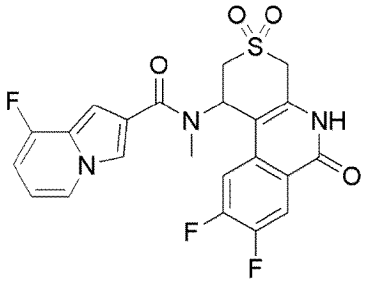
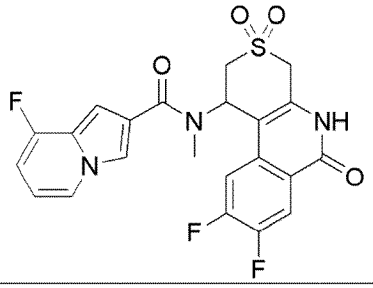
117	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,02
118	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	1,2
119	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,01
120	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,85
121	 6-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,03

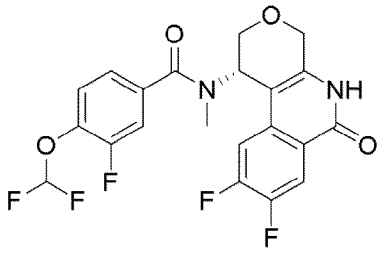
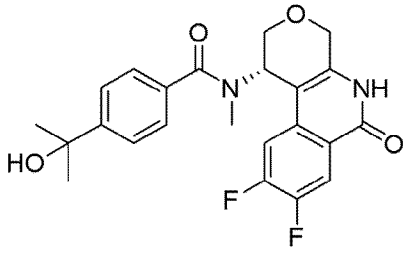
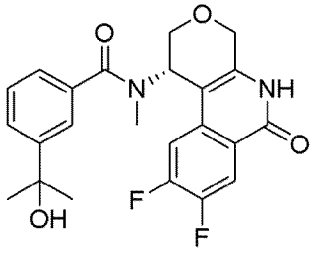
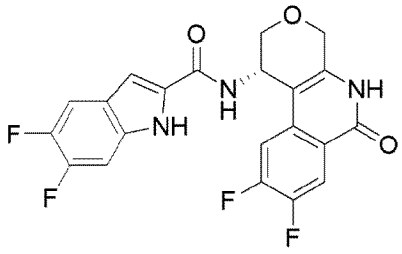
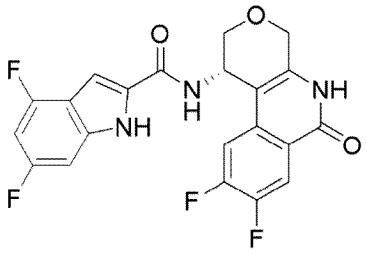
122	 6-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	1,2
123	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид	1,5
124	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид	1,1
125	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид	0,15
126	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид	21
127	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-	0,38

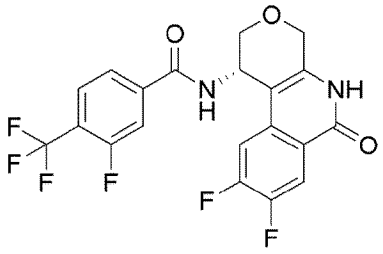
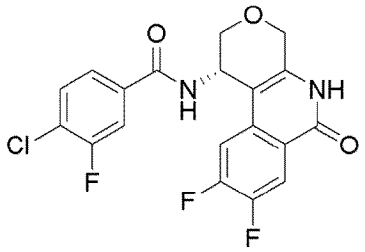
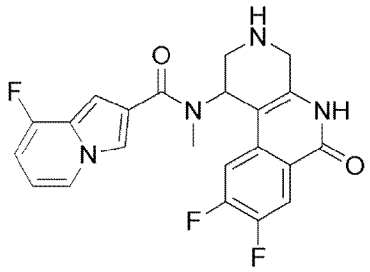
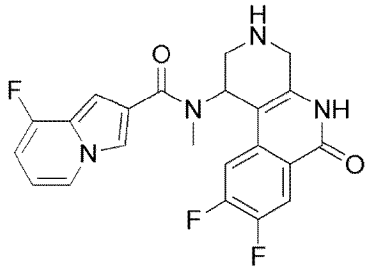
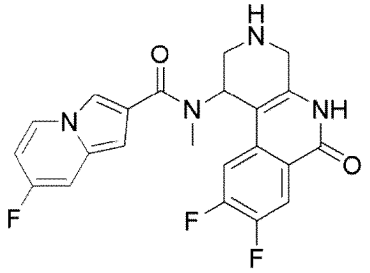
	c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид	
128	 (S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид	0,09
129	 (S)-3-Бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид	0,09
130	 (S)-3-Бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид	0,01
131	 (S)-4-Бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид	0,01
132	 3-Фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид	0,06
133	 3-Фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]pyridin-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид	0,06

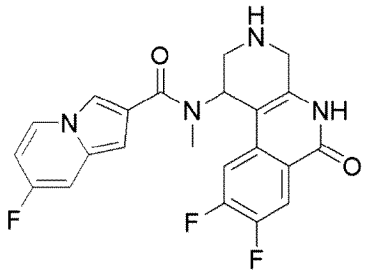
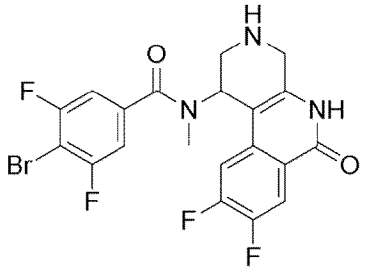
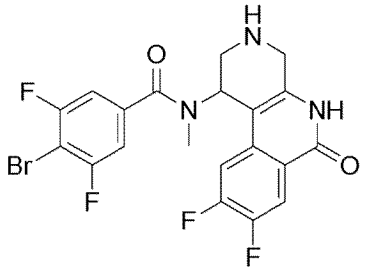
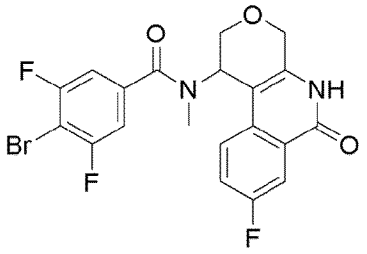
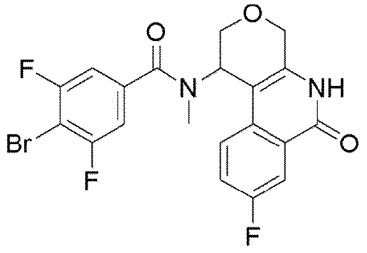
134	 N-(8-Циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид	2,8
135	 (S)-3-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид	0,77
136	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид	0,04
137	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид	0,06
138	 (R)-2-(3-Хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метилацетамид	1,2
139	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид	0,01

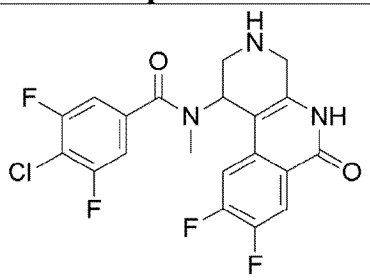
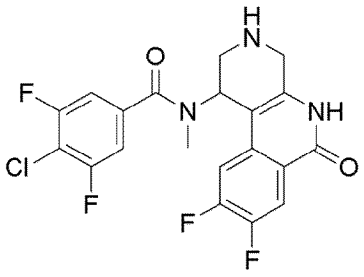
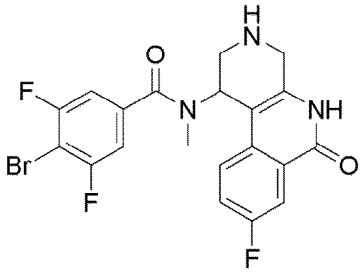
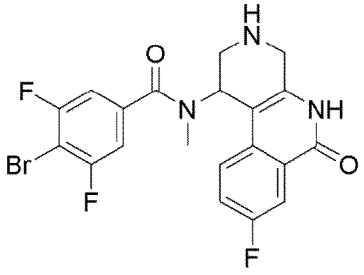
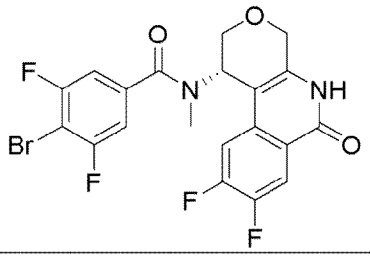
140	 (S)-5-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид	0,10
143	 (S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид	18
144	 (S)-3-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид	12
145	 (S)-3-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид	5,5
146	 (S)-3-Циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид	23
147	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-	3,3

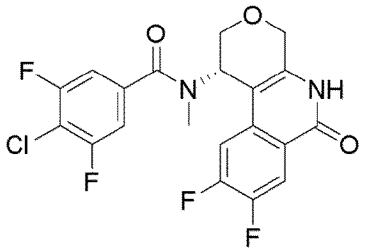
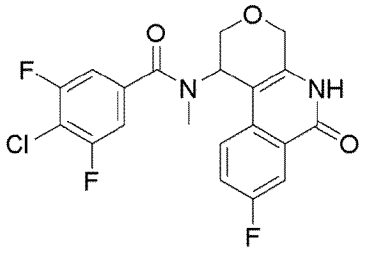
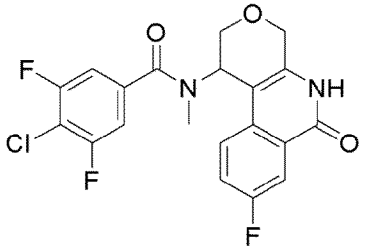
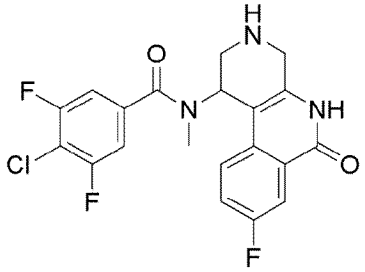
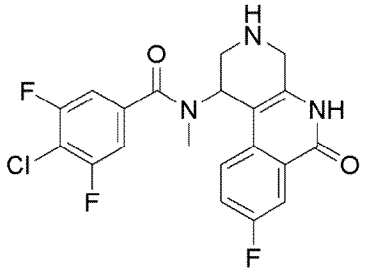
	с]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид	
148	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид	0,76
149	 N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **рацемический диастереомер I**	0,15
150	 N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **рацемический диастереомер II**	1,10
151	 N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	3,61
152		0,73

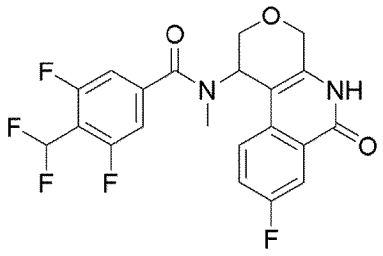
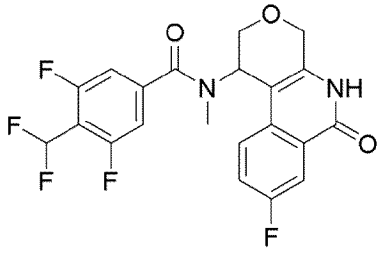
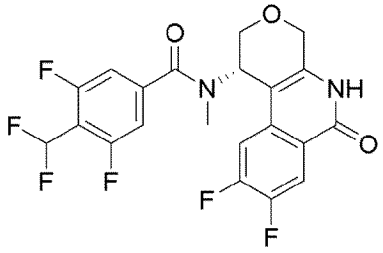
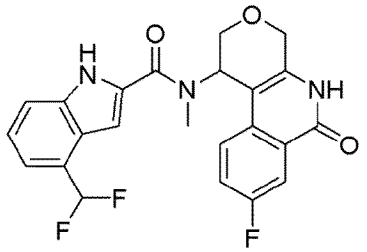
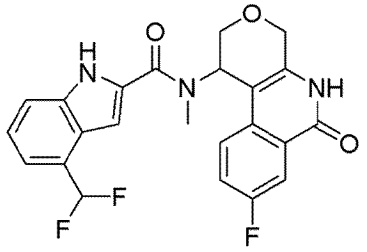
	N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	
153	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид	0,15
154	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид	1,05
155	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид	4,49
156	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид	0,49
157	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид	0,25

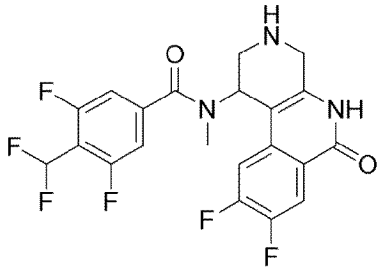
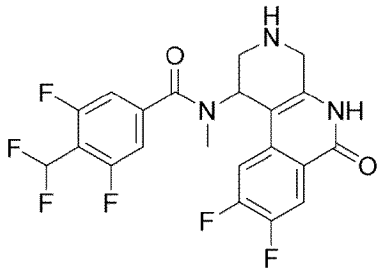
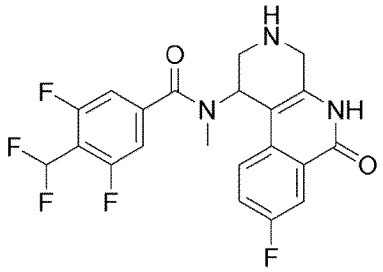
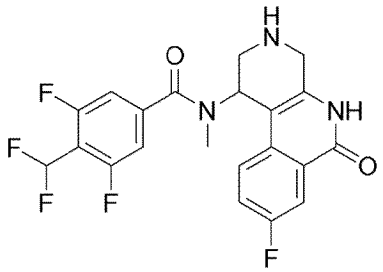
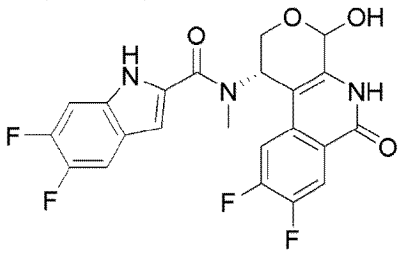
158	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид	0,58
159	 (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид	0,66
160	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	16,20
161	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02
162	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	13,82

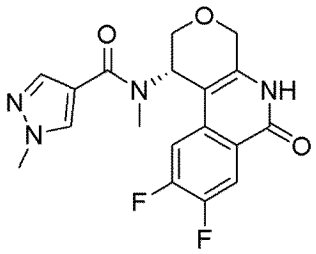
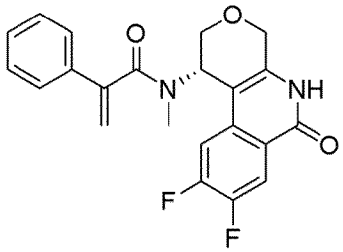
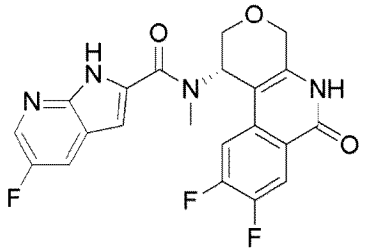
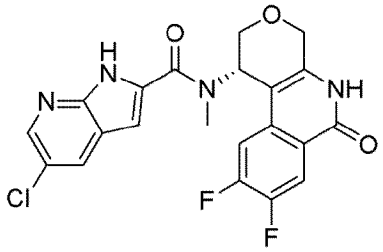
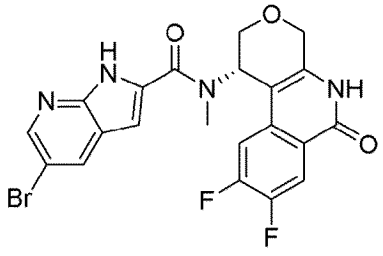
163	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,03
164	 4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид **энантиомер I**	2,88
165	 4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид **энантиомер II**	0,02
166	 4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид **энантиомер I**	1,91
167	 4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид	0,01

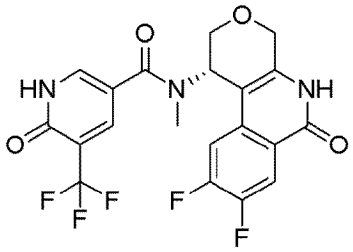
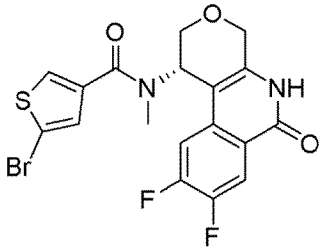
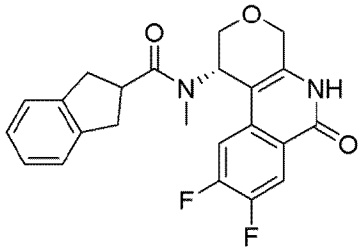
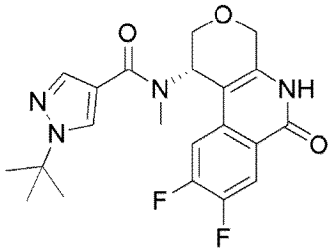
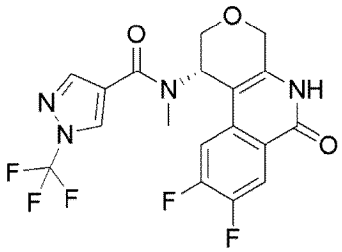
	энантиомер II	
168	 4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид **энантиомер I**	11,3
169	 4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид **энантиомер II**	0,04
170	 4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид **энантиомер I**	22
171	 4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид **энантиомер II**	0,51
172		0,01

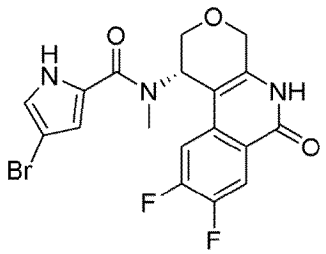
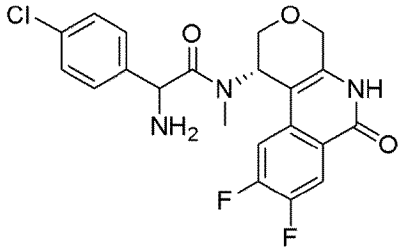
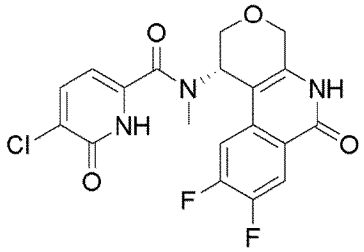
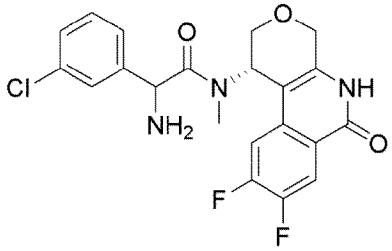
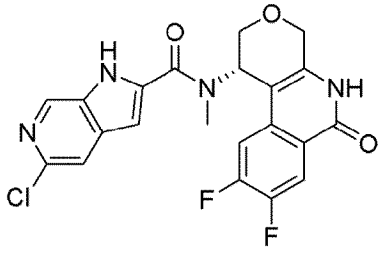
	(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид	
173	 (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид	0,01
174	 4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид **энантиомер I**	5,1
175	 4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид **энантиомер II**	0,03
176	 4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид **энантиомер I**	19,6
177	 4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид	0,15

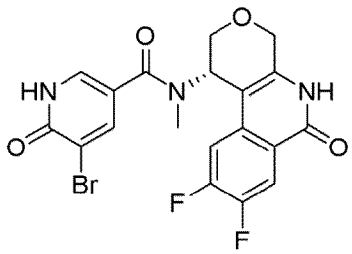
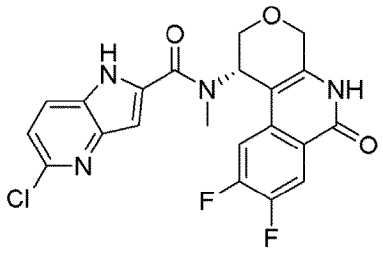
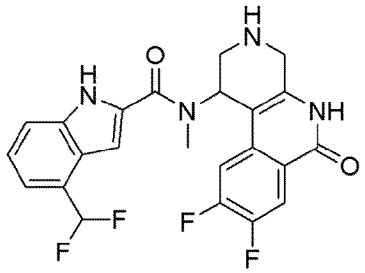
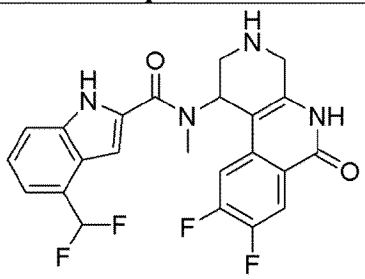
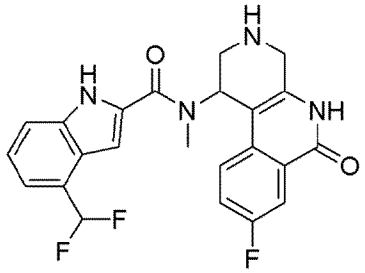
	энантиомер II	
178	 4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид **энантиомер I**	7,4
179	 4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид **энантиомер II**	0,05
180	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид	0,16
181	 4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	5,5
182	 4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,75

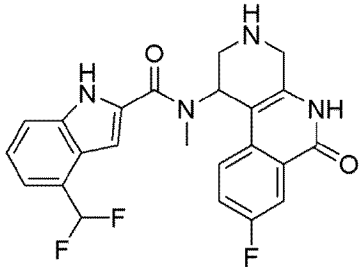
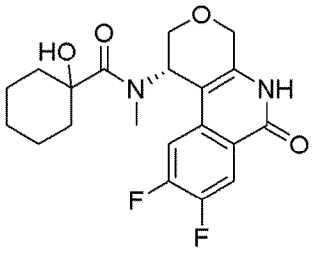
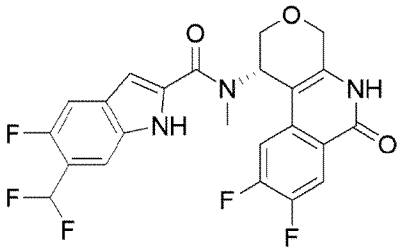
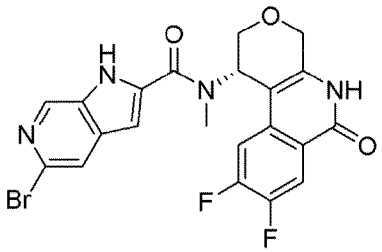
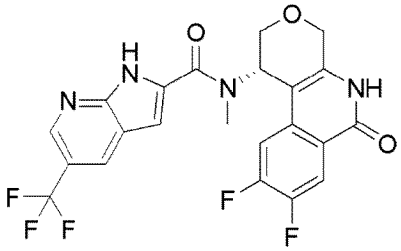
183	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид **энантиомер I**	25,00
184	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид **энантиомер II**	0,07
185	 4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид **энантиомер I**	24
186	 4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид **энантиомер II**	0,20
187	 N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01

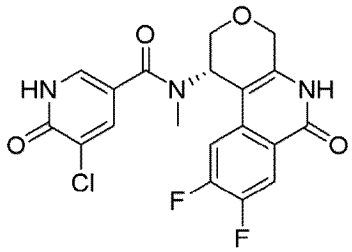
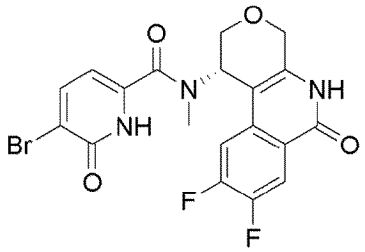
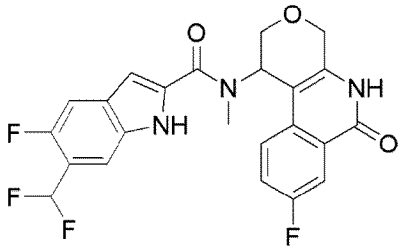
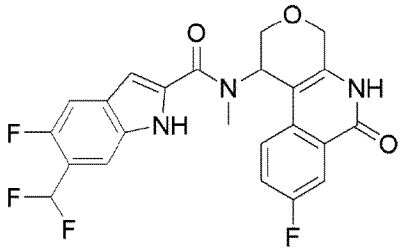
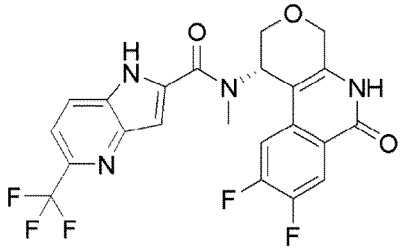
	~6:1 отношение эпимеров на аномерном углероде	
188	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид	18,3
189	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид	4,4
190	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид	0,33
191	 (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид	0,12
192	 (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид	0,26

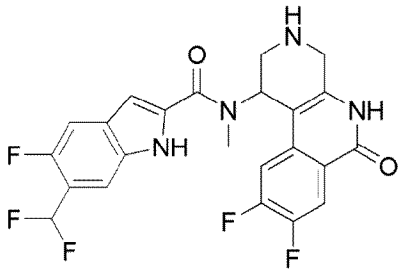
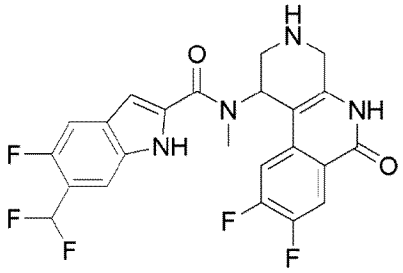
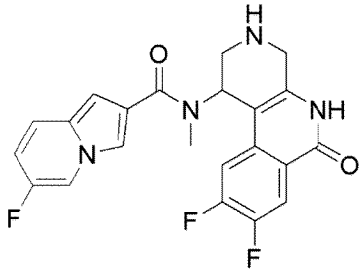
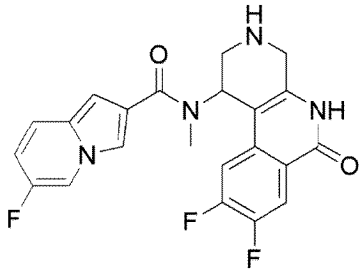
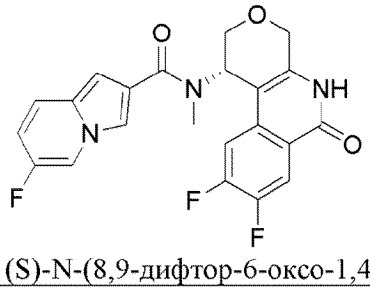
193	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид	3,2
194	 (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид	0,07
195	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-indene-2-карбоксамид	0,15
196	 (S)-1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид	3,1
197	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид	0,44

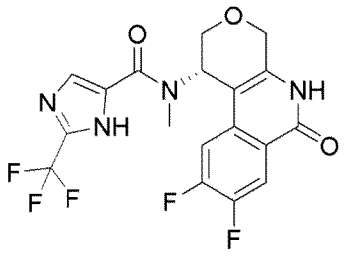
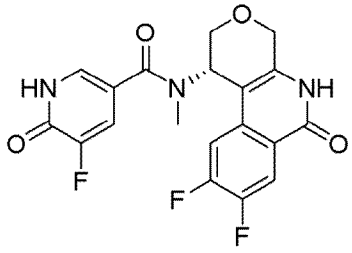
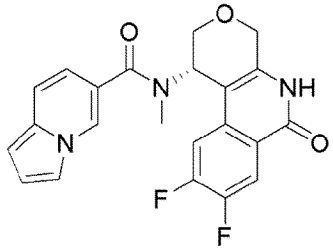
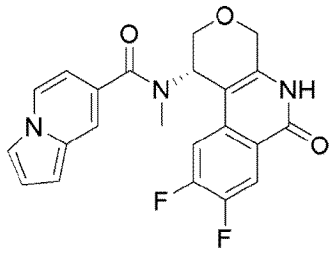
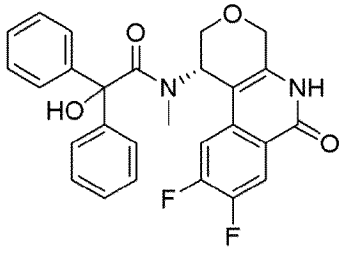
198	 (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид	0,22
199	 2-amino-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид **диастереомер I**	14,7
201	 (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид	10
202	 2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид **диастереомер I**	16
204	 (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	0,04

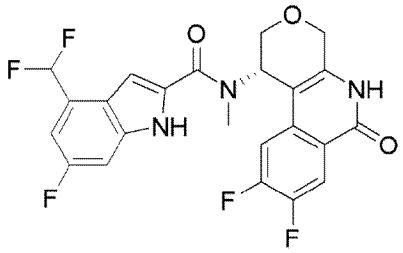
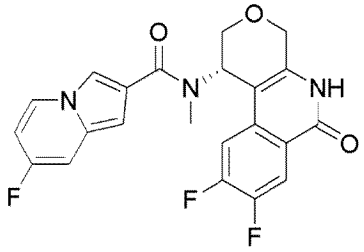
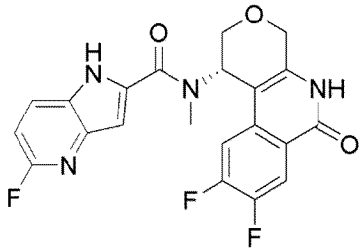
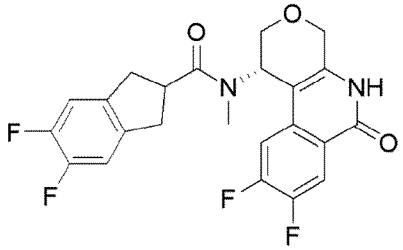
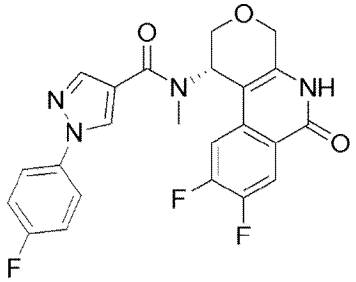
205	 (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид	15,8
206	 (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид	0,63
207	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	5,6
208	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,03
209	 4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	4,4

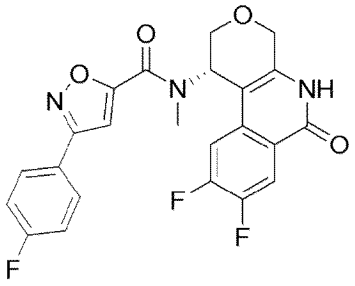
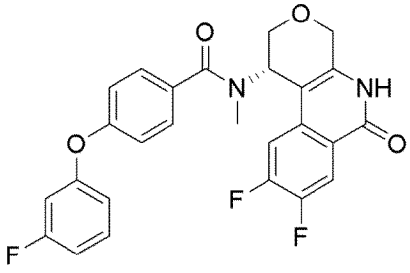
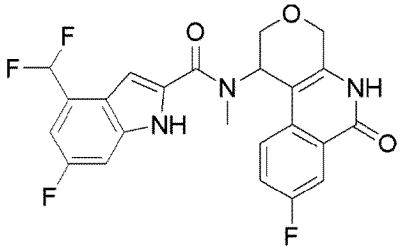
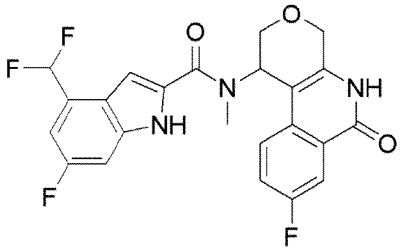
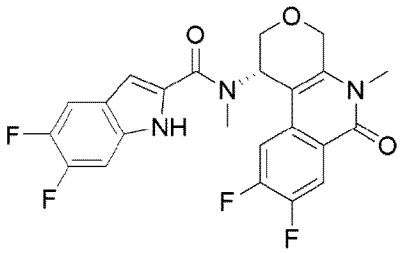
210	 4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,04
211	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид	7,66
212	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
213	 (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	0,08
214	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид	1,00

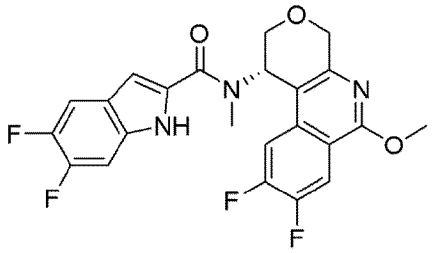
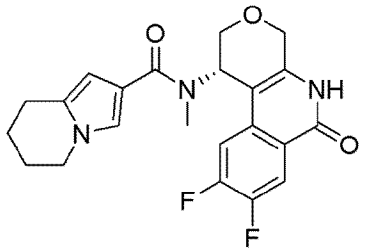
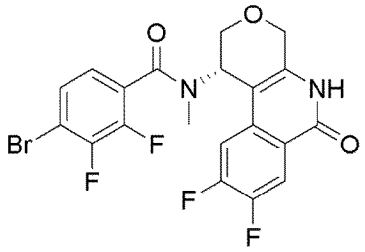
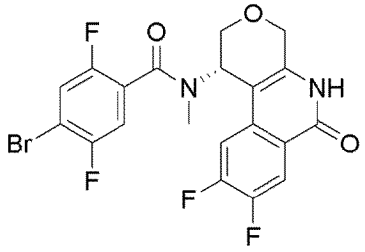
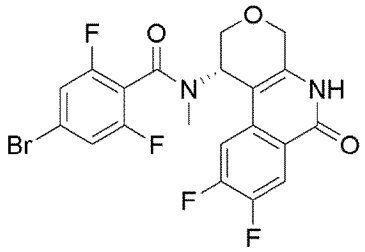
215	 (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид	20,1
216	 (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид	7,3
217	 6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,88
218	 6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,03
219	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид	1,44

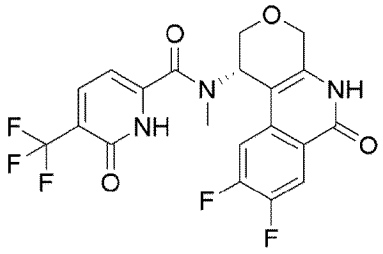
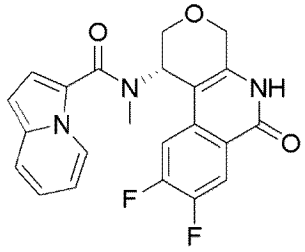
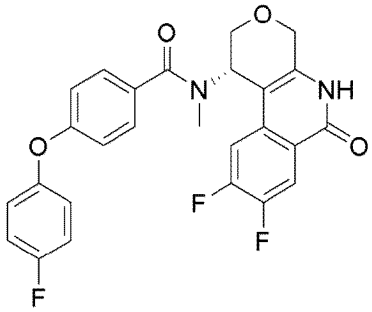
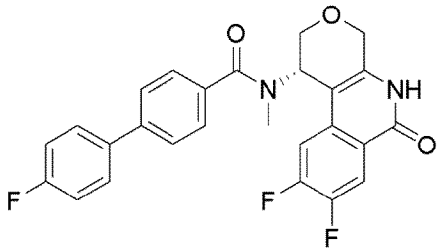
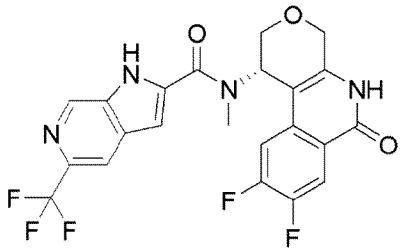
220	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	2,45
221	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,03
222	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	7,07
223	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,03
224	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-	0,01

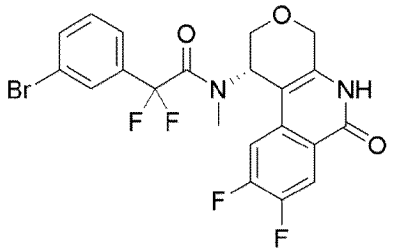
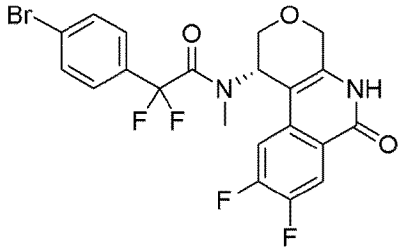
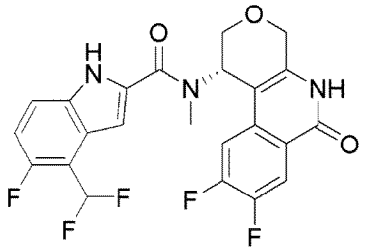
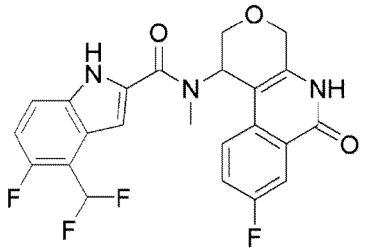
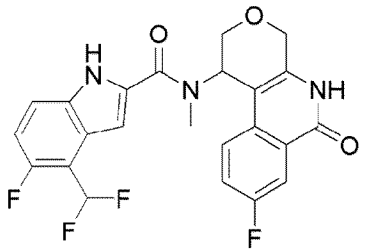
	с]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид	
225	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид	13,0
226	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид	12,5
227	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид	0,02
228	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид	0,06
229	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид	8,4

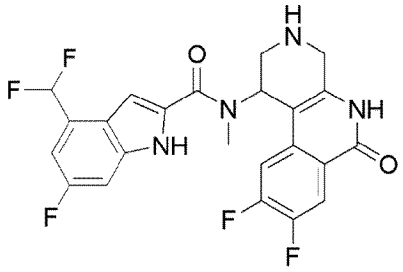
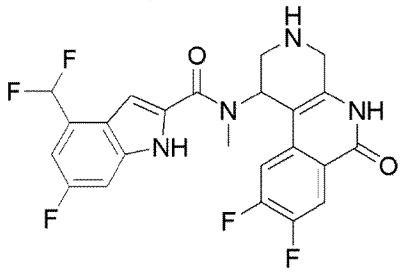
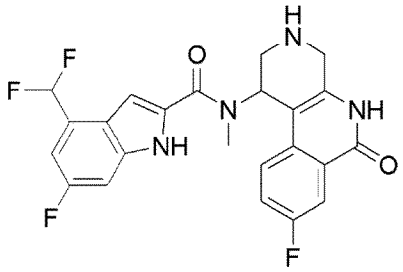
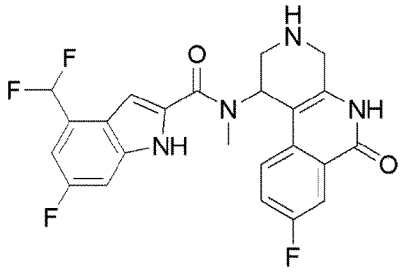
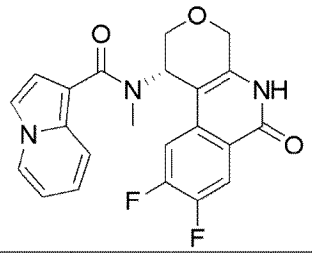
230	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
231	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид	0,01
232	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид	0,07
233	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид	0,04
234	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид	10,5

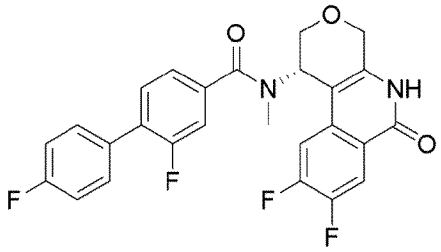
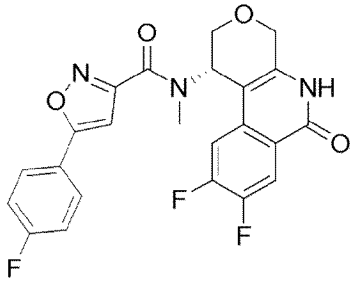
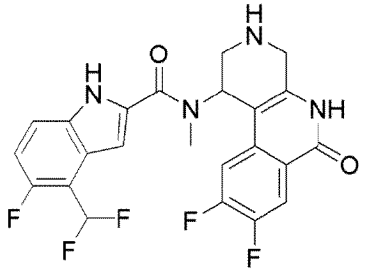
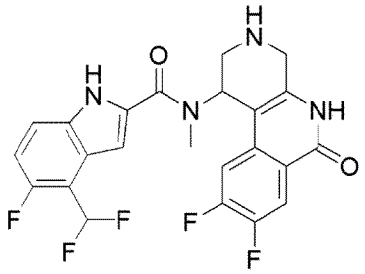
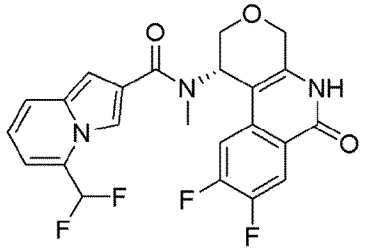
236	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид	15,1
237	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторphenoxy)-N-метилбензамид	6,9
238	 4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,4
239	 4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
240	 (S)-N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01

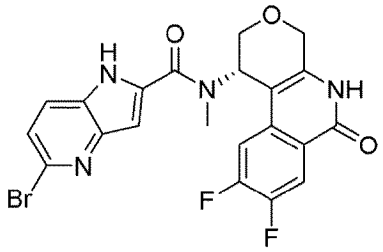
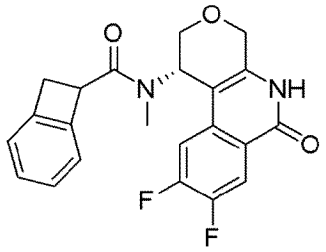
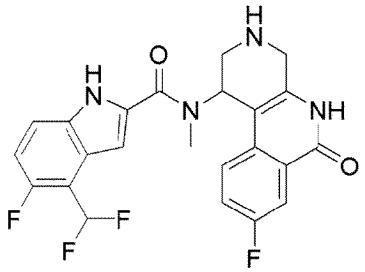
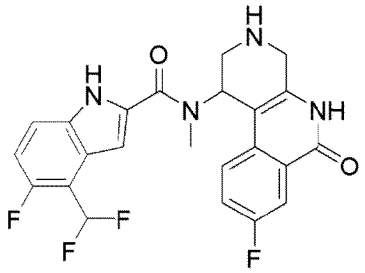
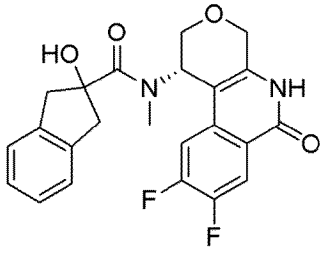
241	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,03
242	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид	0,11
244	 (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид	0,08
245	 (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид	0,17
246	 (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид	1,96

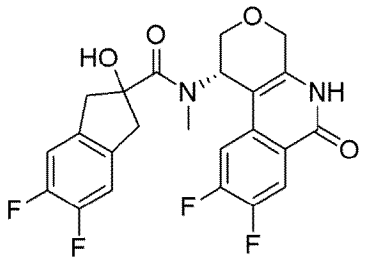
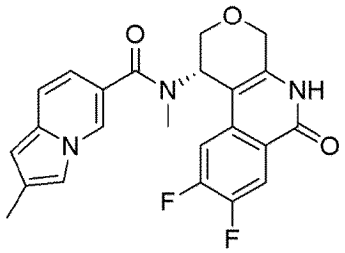
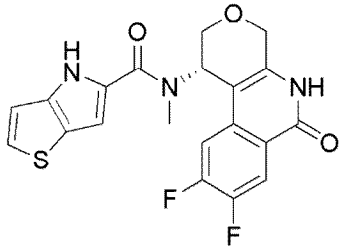
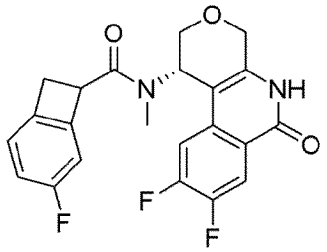
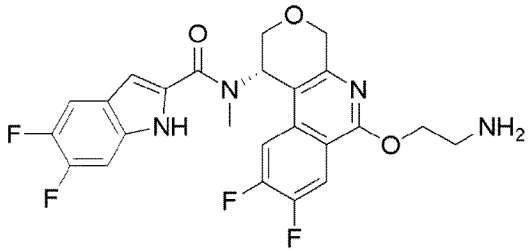
247	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид	3,87
248	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид	5,38
249	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид	4,6
250	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид	8,1
251	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	0,23

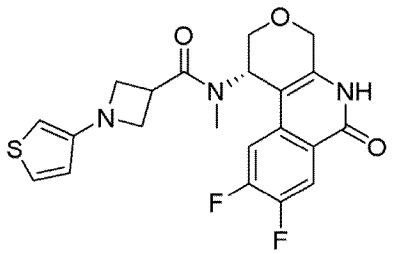
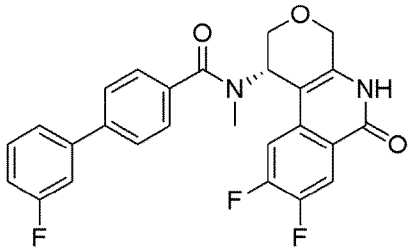
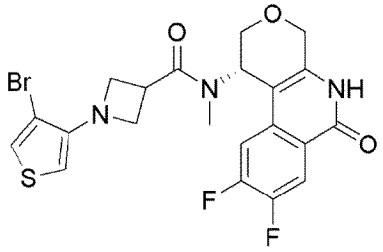
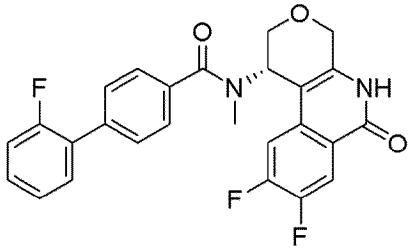
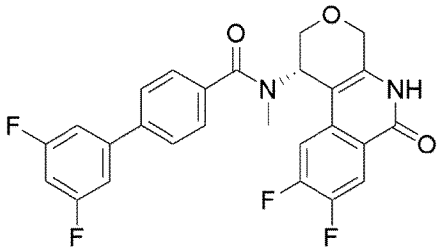
252	 (S)-2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид	7,7
253	 (S)-2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид	8,0
254	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
255	 4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,68
256	 4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01

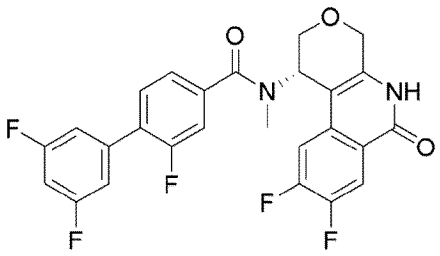
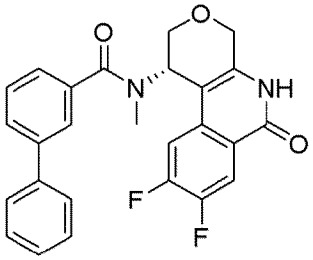
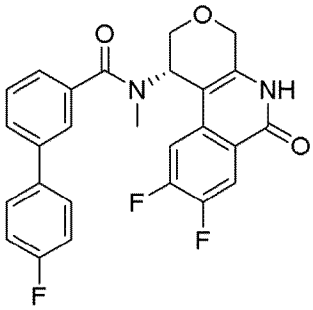
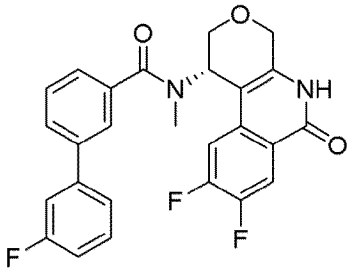
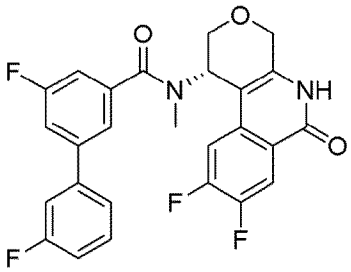
257	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	2,2
258	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02
259	 4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	5,1
260	 4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,06
261		6,40

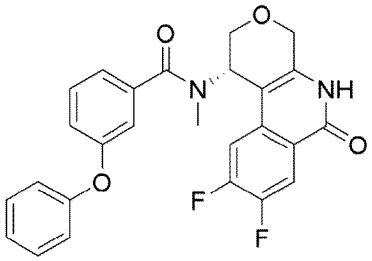
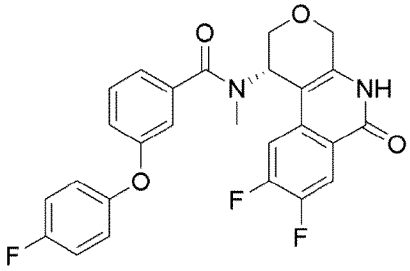
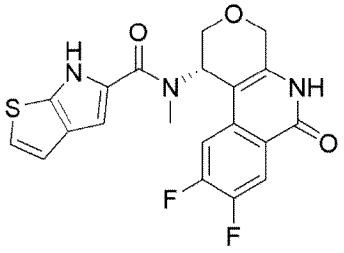
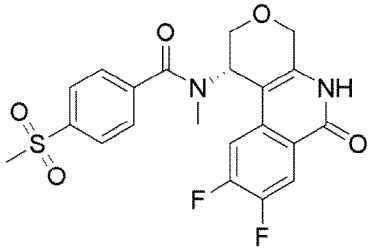
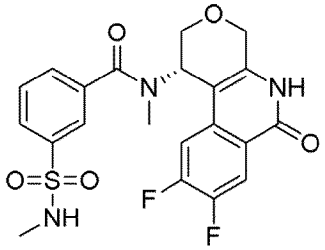
	(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид	
262	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид	17,2
263	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид	14,7
264	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	8,23
265	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02
266	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид	0,02

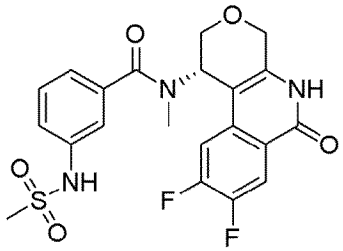
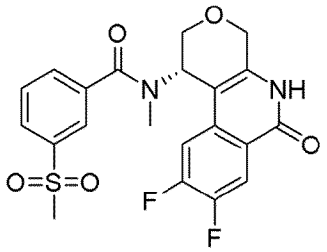
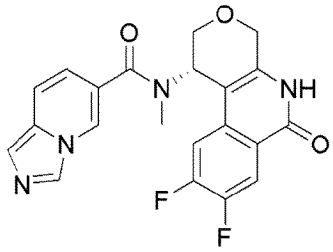
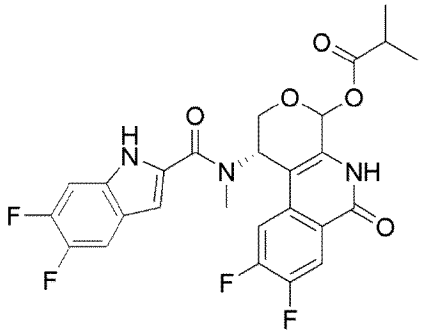
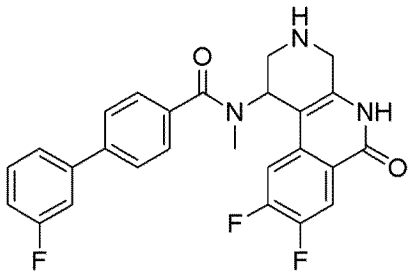
268	 (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид	1,8
269	 N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид	18,6
271	 4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	6,7
272	 4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,07
275	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-	3,84

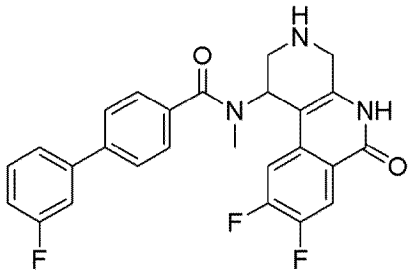
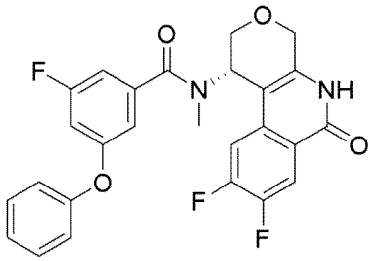
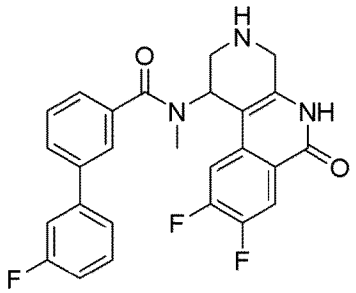
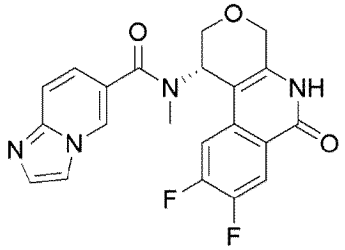
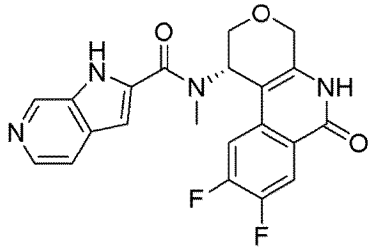
	карбоксамид	
276	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид	1,95
277	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид	0,42
278	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид	0,02
279	 N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид	9,5
280	 (S)-N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,02

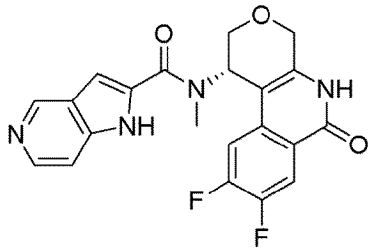
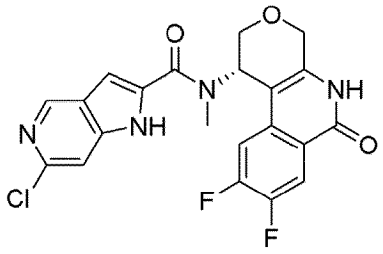
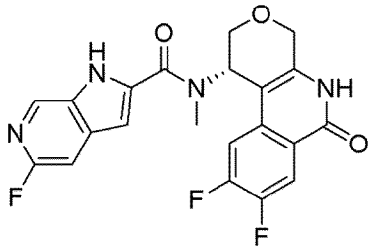
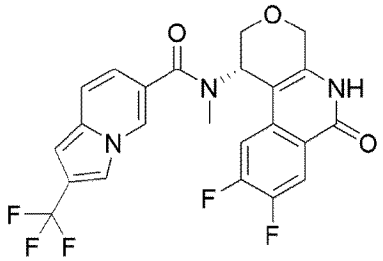
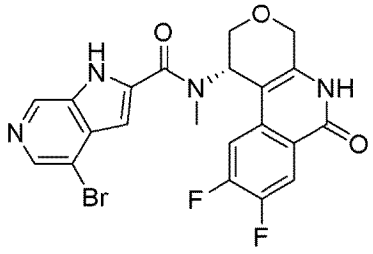
282	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид	0,29
283	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид	4,7
284	 (S)-1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид	0,05
285	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид	19,7
286	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид	12,9

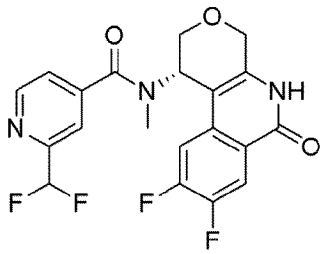
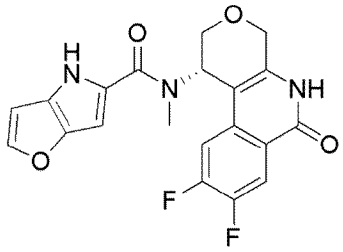
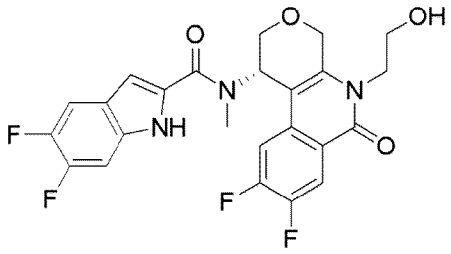
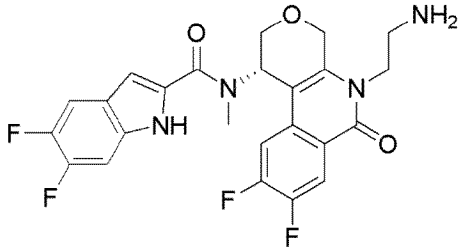
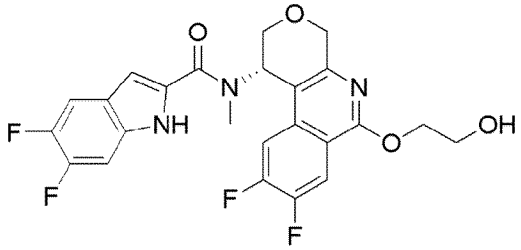
287	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид	12,7
288	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид	11,3
289	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид	6,4
290	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид	2,3
291	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид	10,1

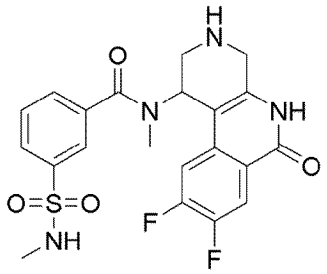
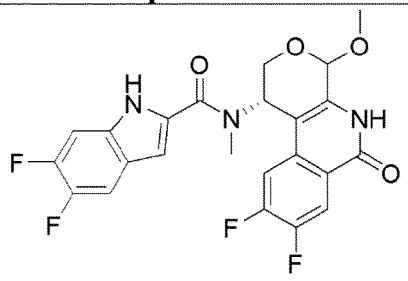
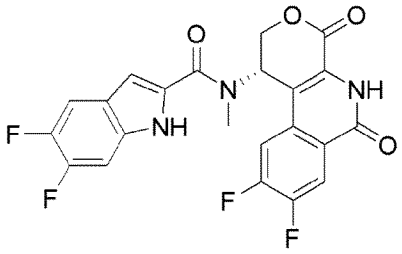
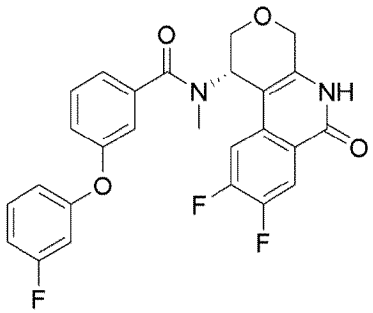
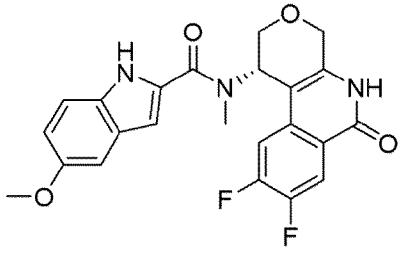
292	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид	11,2
293	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид	7,6
294	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид	0,05
295	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид	0,35
296	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид	0,89

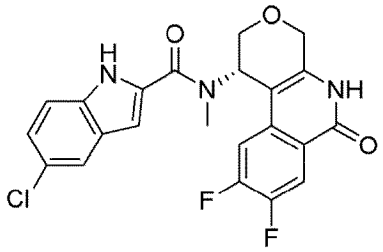
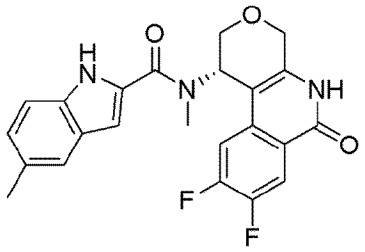
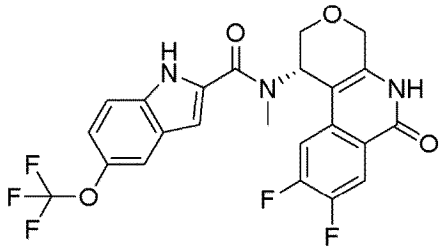
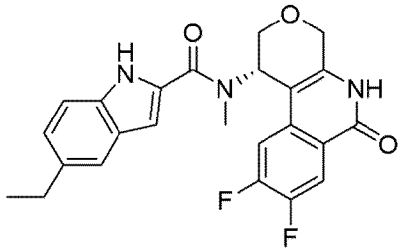
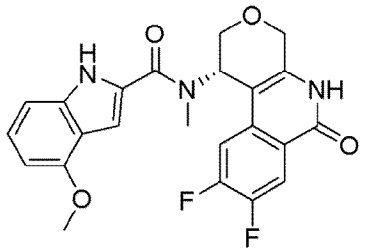
297	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид	21
298	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид	9,00
299	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид	0,36
300	 (1S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират **~6:1 отношение эпимеров на аномерном углероде**	0,01
301	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид **энантиомер I**	24,5

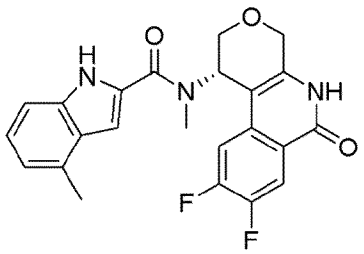
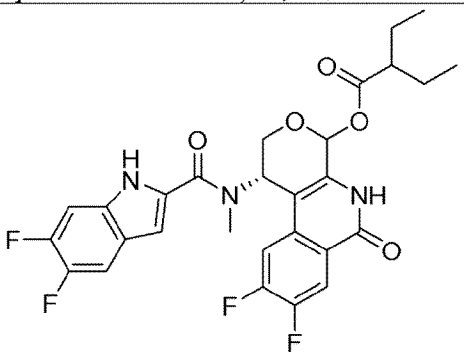
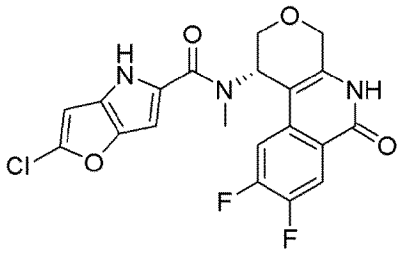
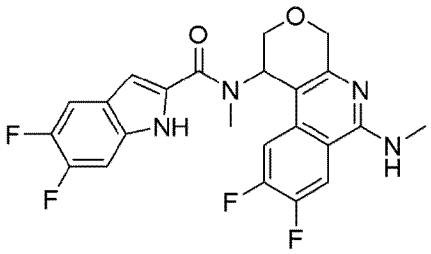
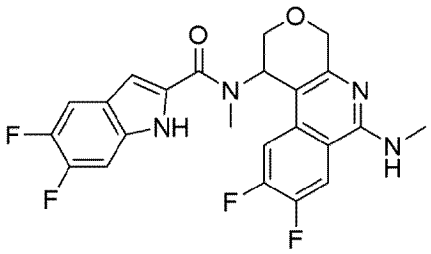
302	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид **энантиомер II**	1,06
303	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид	6,7
304	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид **энантиомер I**	20
306	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид	0,42
307	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	0,20

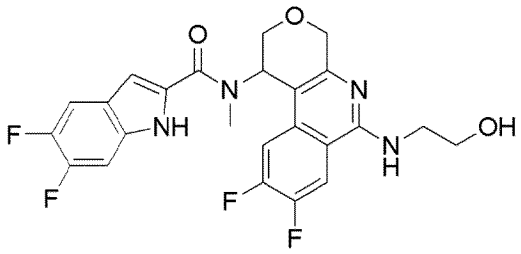
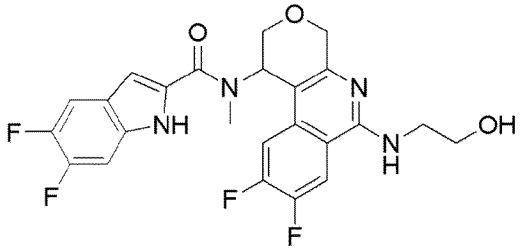
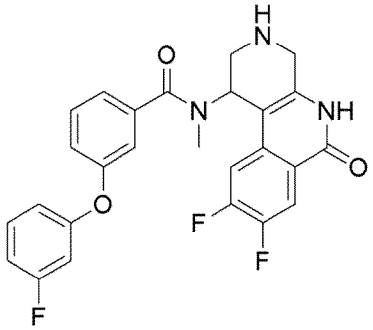
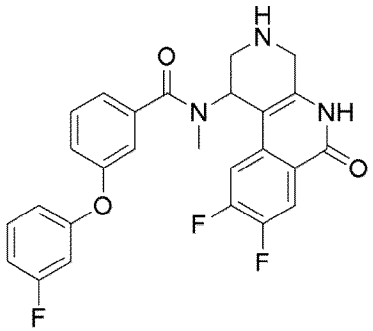
308	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид	0,61
309	 (S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид	0,05
310	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	0,03
311	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид	0,14
312	 (S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	0,03

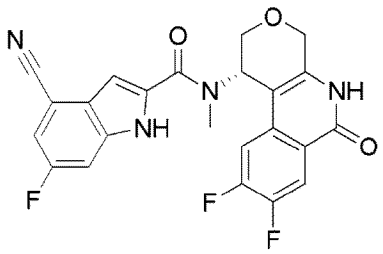
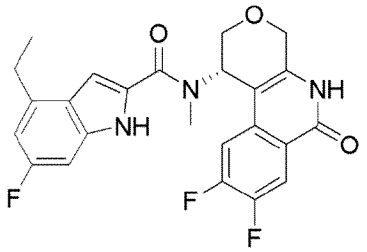
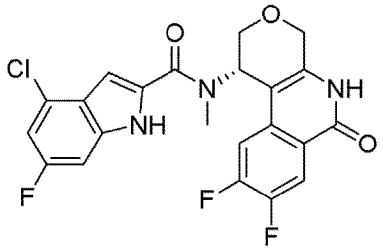
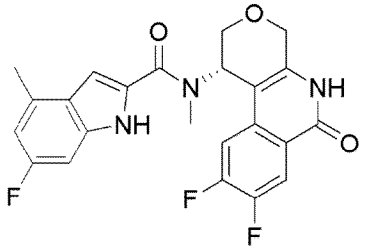
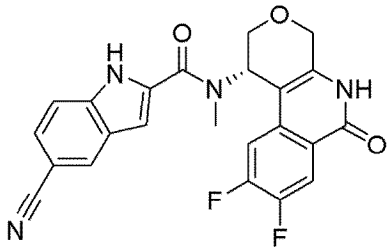
313	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид	0,17
314	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид	0,15
315	 (S)-N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,03
316	 (S)-N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,39
317	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01

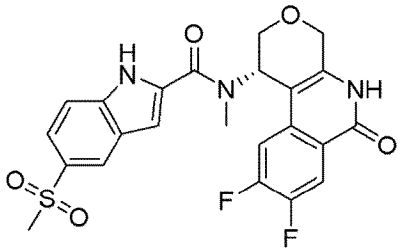
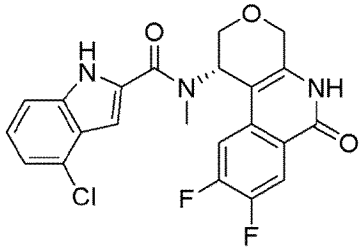
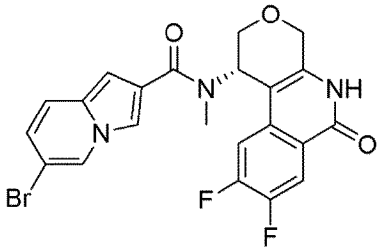
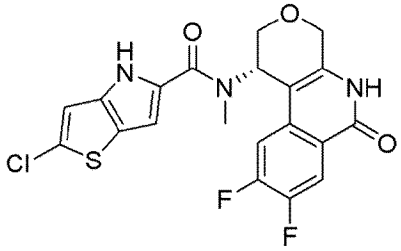
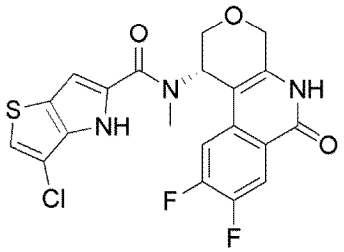
319	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид **энантиомер II**	6,8
320	 N-((1S)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **~6:1 отношение эпимеров на аномерном углероде**	0,03
321	 (S)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
322	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид	8,1
324	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,07

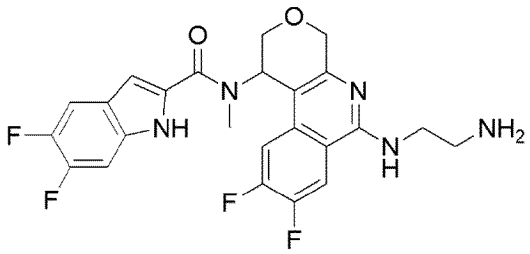
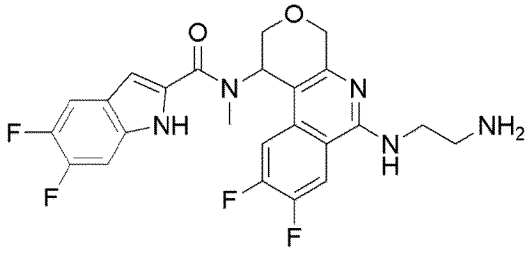
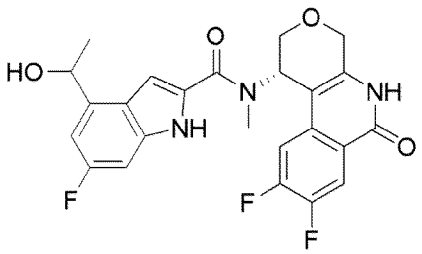
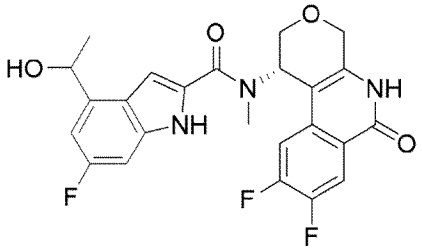
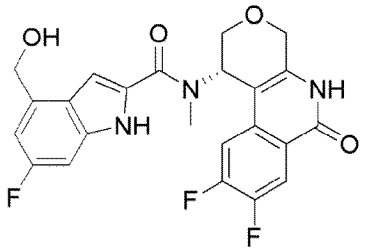
325	 (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,02
326	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид	2,5
327	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид	1,2
328	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	3,1
329	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,26

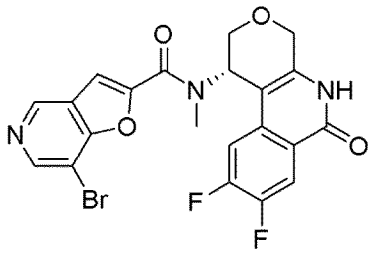
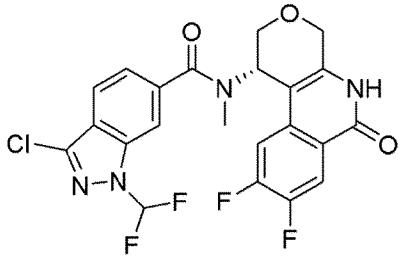
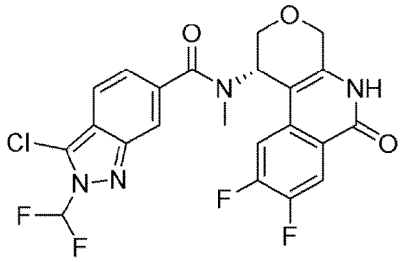
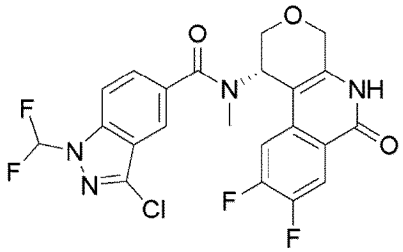
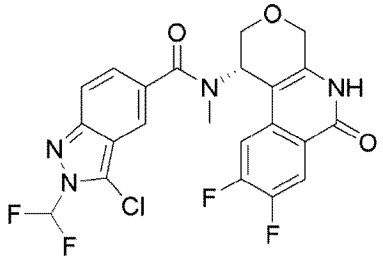
330	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
331	 (1S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат **~6:1 отношение эпимеров на аномерном углероде**	0,01
332	 (S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид	0,04
333	 N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,53
334	 N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01

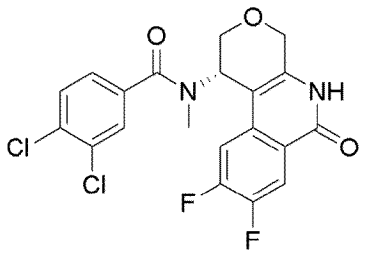
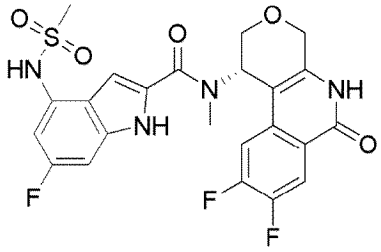
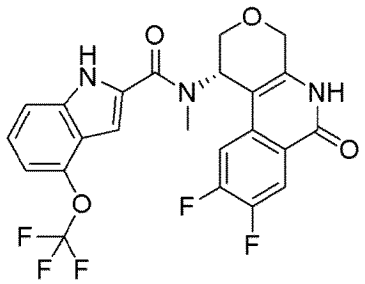
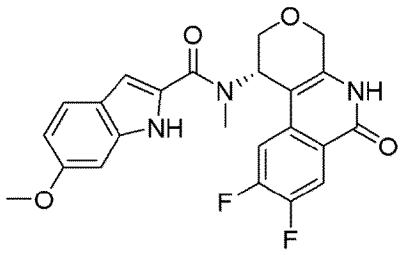
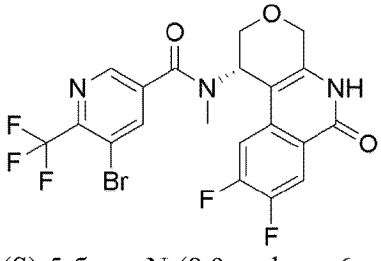
	энантиомер II	
335	 N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,44
336	 N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
339	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид **энантиомер I**	25
340	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид **энантиомер II**	25

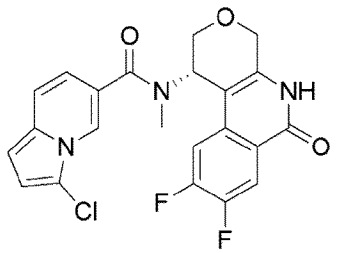
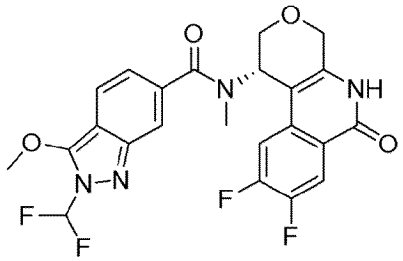
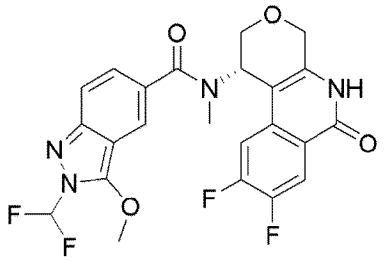
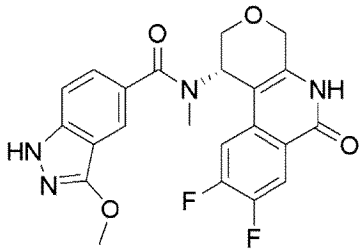
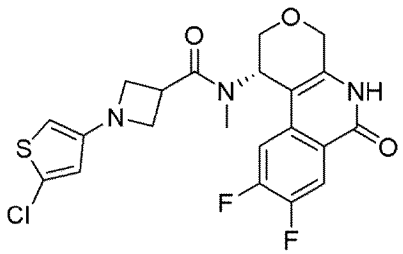
341	 (S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,03
342	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
343	 (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
344	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
345	 (S)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,03

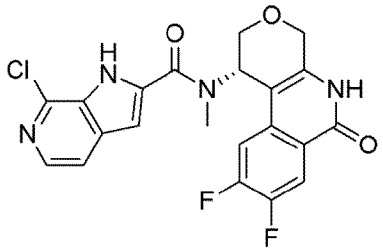
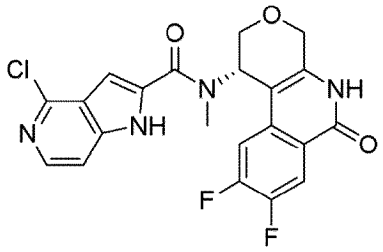
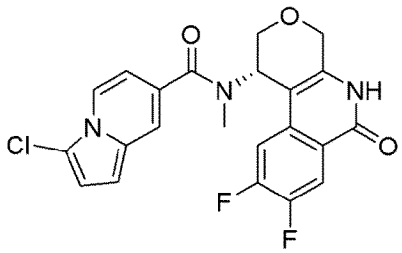
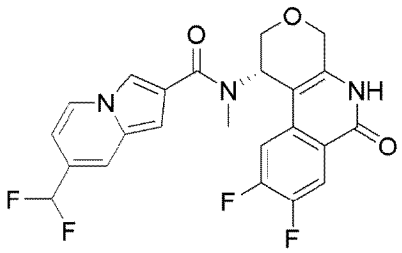
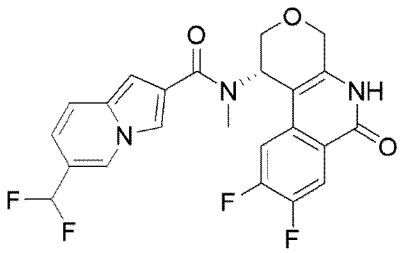
346	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид	6,7
347	 (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
348	 (S)-6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид	0,04
349	 (S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид	0,01
350	 (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид	0,07

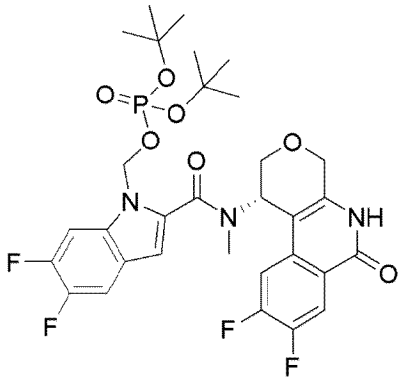
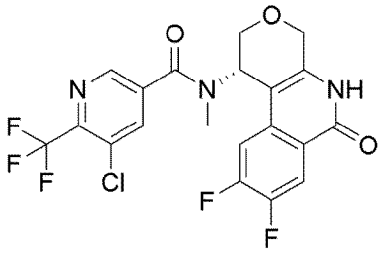
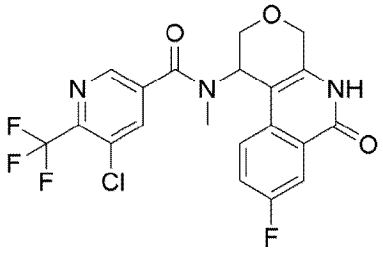
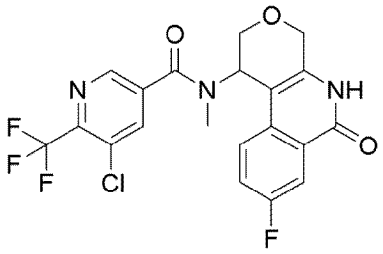
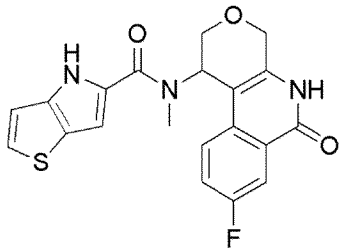
351	 N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,03
352	 N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,59
353	 N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **диастереомер I**	0,06
354	 N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **диастереомер II**	0,02
355	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-	0,02

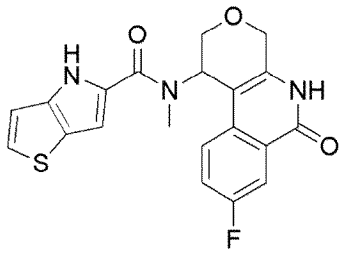
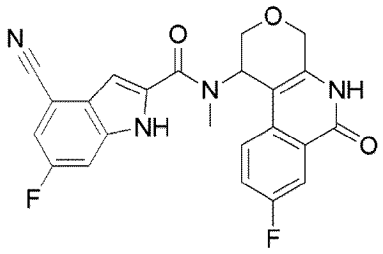
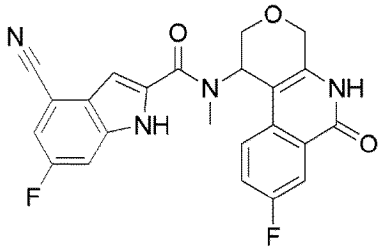
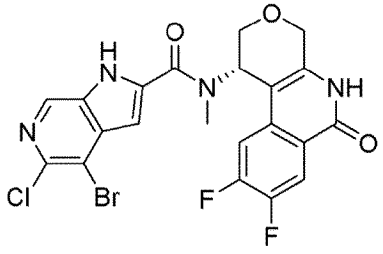
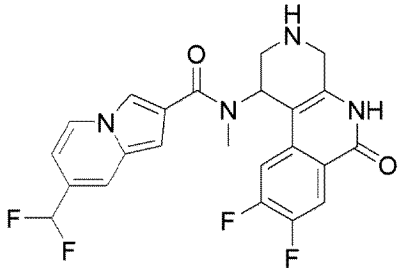
	карбоксамид	
356	 (S)-7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид	1,5
357	 (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	0,03
358	 (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид	0,68
359	 (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид	0,01
360	 (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид	0,12

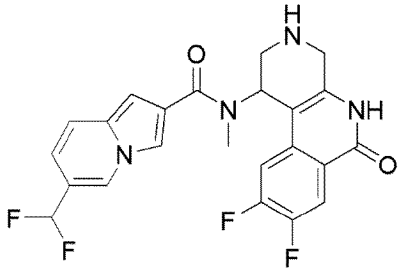
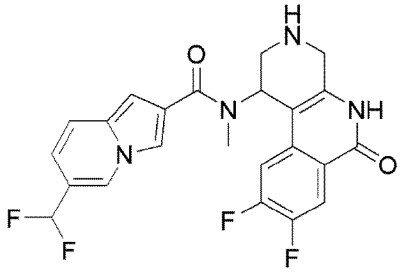
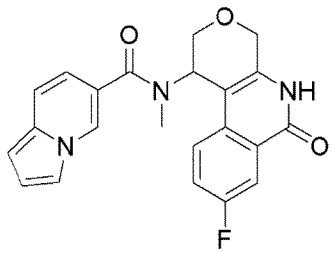
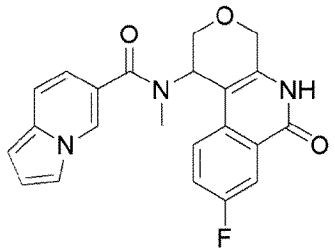
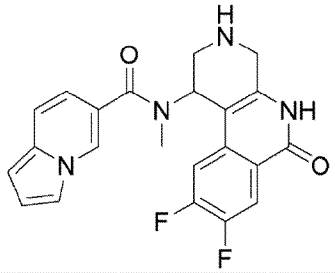
361	 (S)-3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид	0,01
362	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид	14
363	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид	0,02
364	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,03
365	 (S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид	0,06

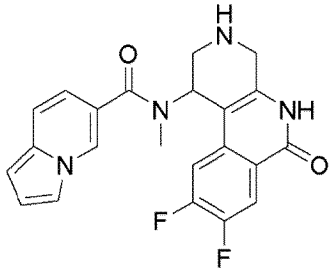
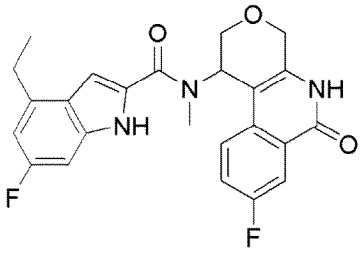
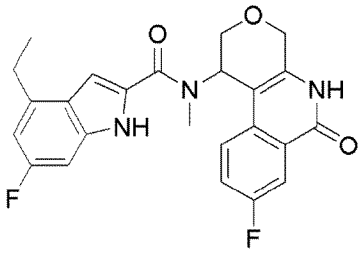
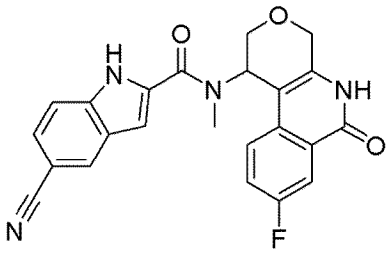
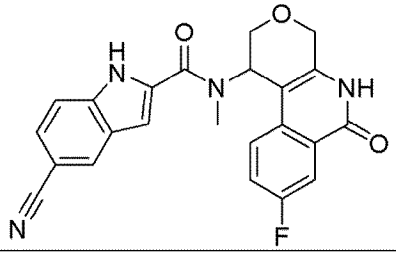
366	 (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид	0,10
367	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид	4,6
368	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид	3,4
369	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид	6,1
370	 (S)-1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид	0,49

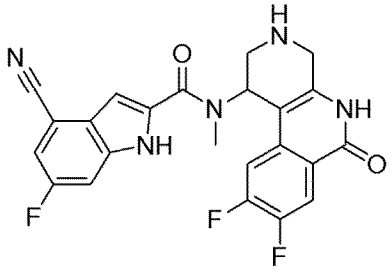
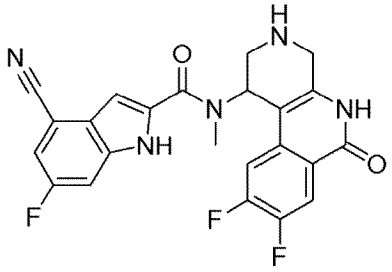
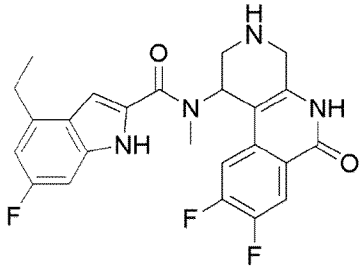
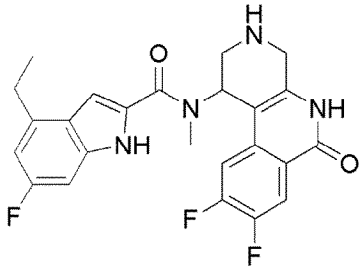
371	 (S)-7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	0,14
372	 (S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид	0,02
373	 (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид	0,01
374	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид	24
375	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид	0,33

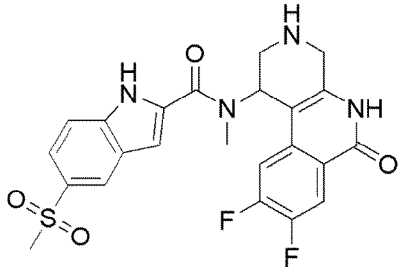
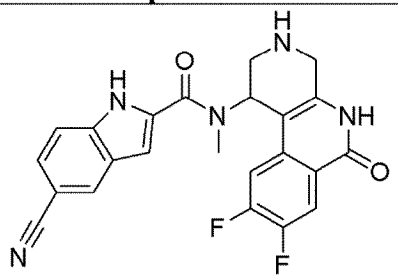
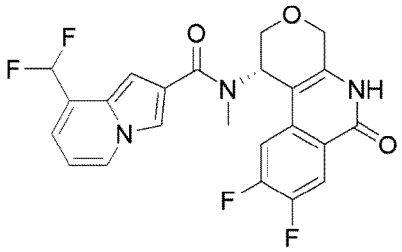
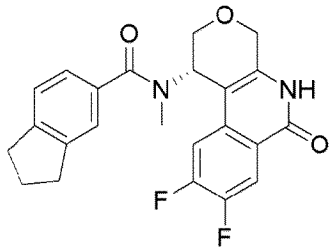
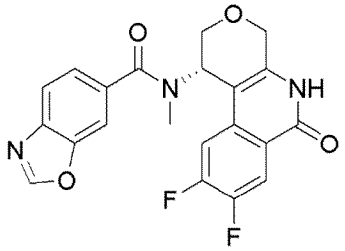
376	 (S)-ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)carbamoyl)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил)фосфат	0,01
377	 (S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид	0,04
378	 5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид **энантиомер I**	18,3
379	 5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид **энантиомер II**	0,17
380	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-	0,88

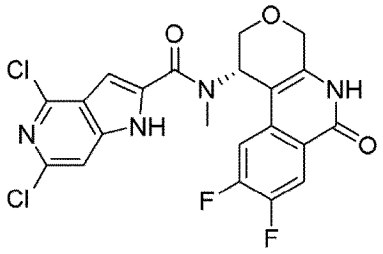
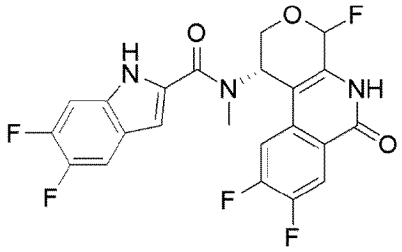
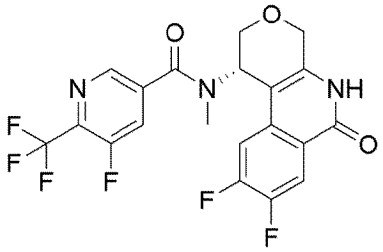
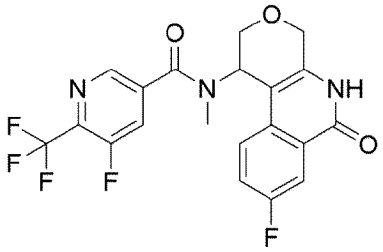
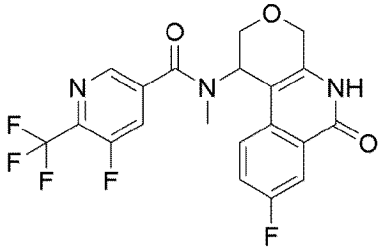
	N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **энантиомер I**	
381	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **энантиомер II**	0,04
382	 4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,98
383	 4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,04
384	 (S)-4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	0,02
386	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-	1,9

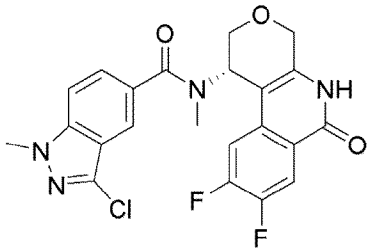
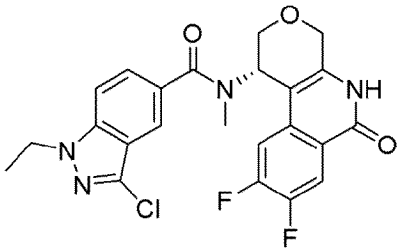
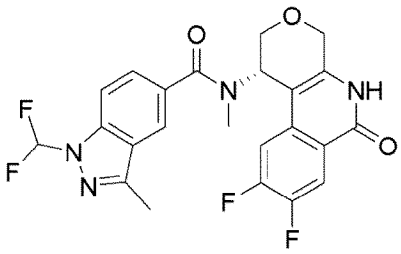
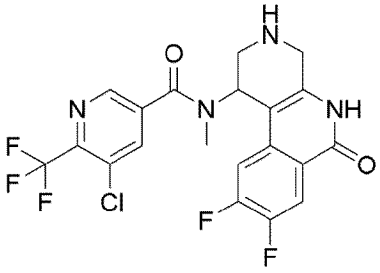
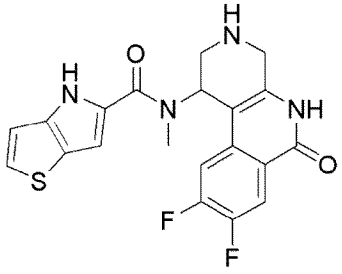
	ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	
387	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	11
388	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,11
389	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид **энантиомер I**	17
390	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид **энантиомер II**	0,07
391		22

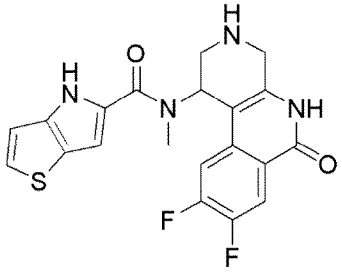
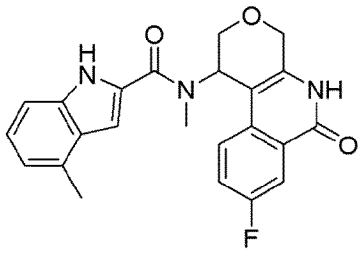
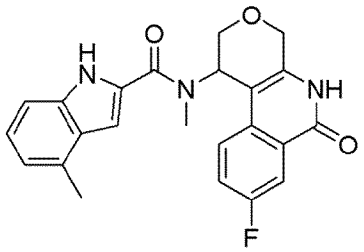
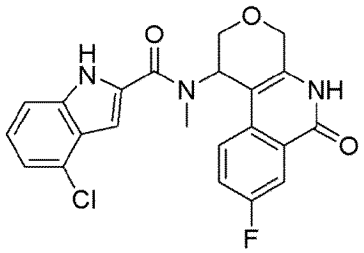
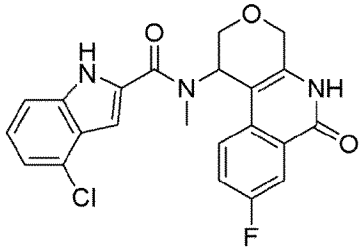
	N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид **энантиомер I**	
392	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид **энантиомер II**	0,09
393	 4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,20
394	 4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,46
397	 5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	17
398		0,27

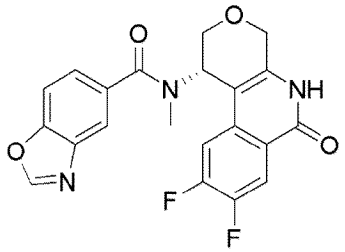
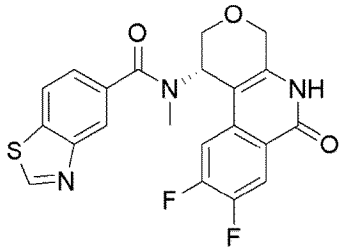
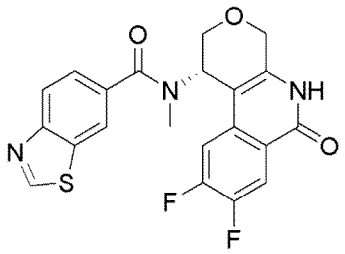
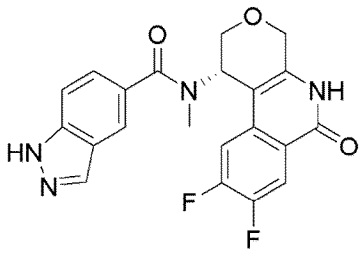
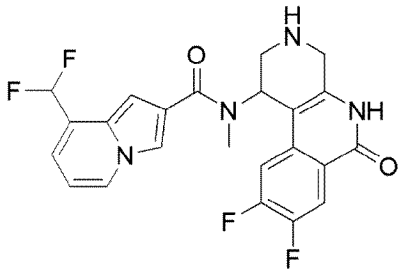
	5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	
399	 4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	3,8
400	 4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,09
401	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	2,5
402	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02

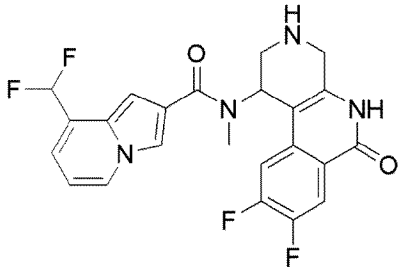
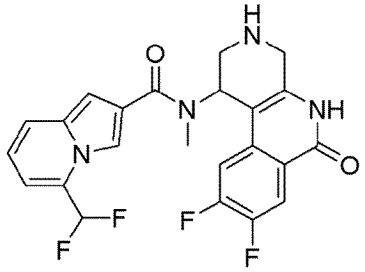
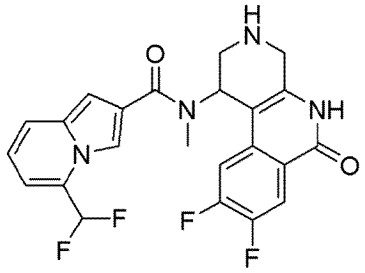
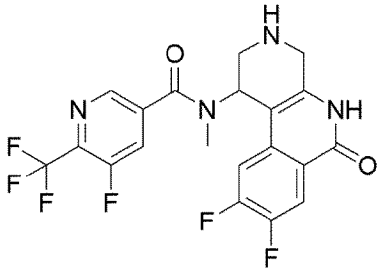
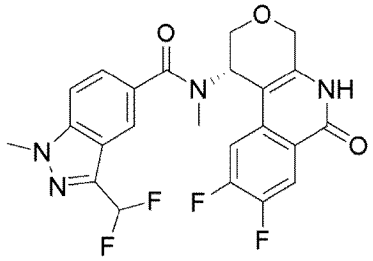
403	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	25
406	 5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,19
407	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид	0,01
408	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	0,04
409	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид	2,3

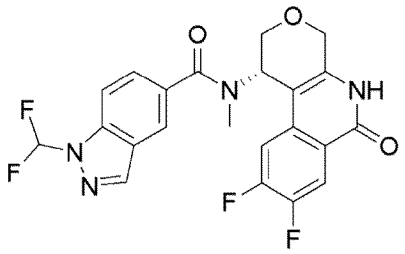
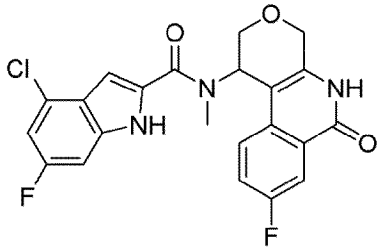
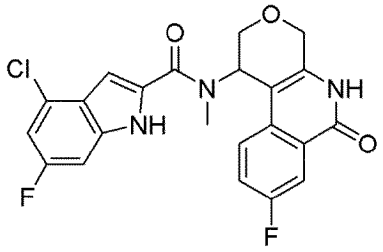
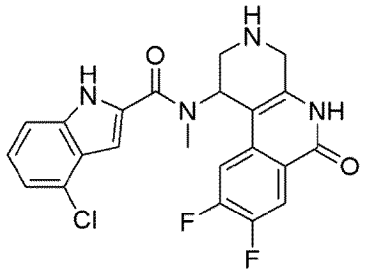
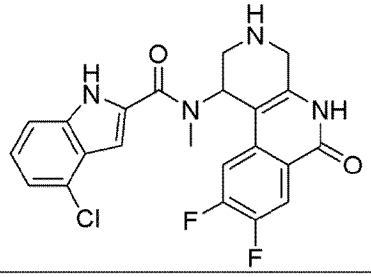
410	 (S)-4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид	0,04
411	 5,6-дифтор-N-метил-N-((1S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид **~6:1 отношение эпимеров на фторзамещенном углероде**	0,01
412	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид	0,03
413	 5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид **энантиомер I**	25
414	 5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид **энантиомер II**	0,17

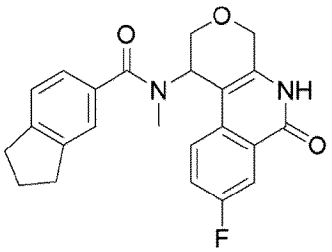
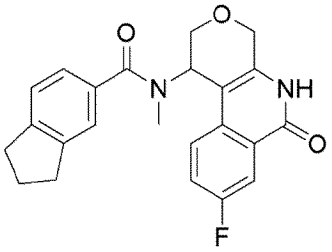
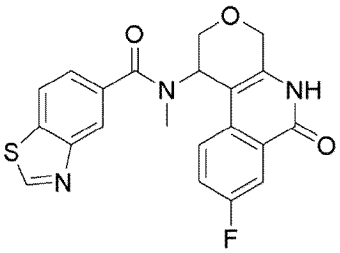
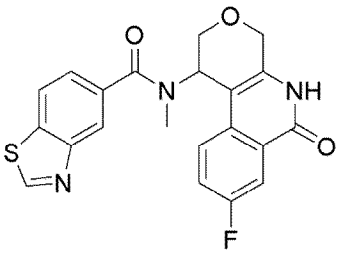
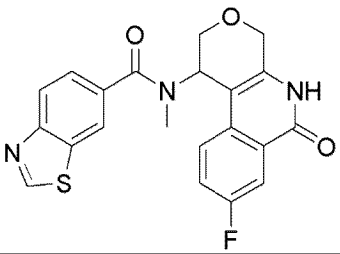
415	 (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид	0,06
416	 (S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид	0,08
417	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид	0,02
419	 5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид **энантиомер II**	0,14
420	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **энантиомер I**	0,66

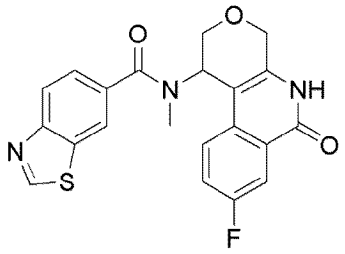
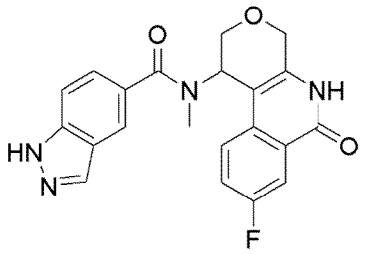
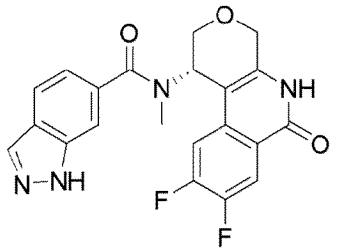
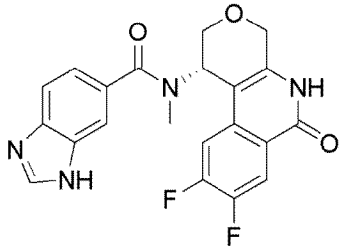
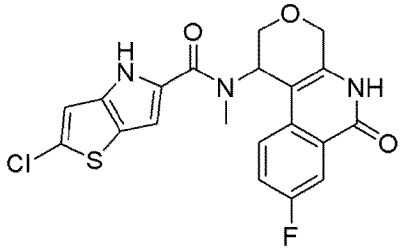
421	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **энантиомер II**	0,04
422	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,2
423	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
424	 4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	0,51
425	 4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02

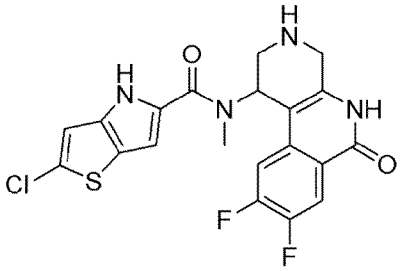
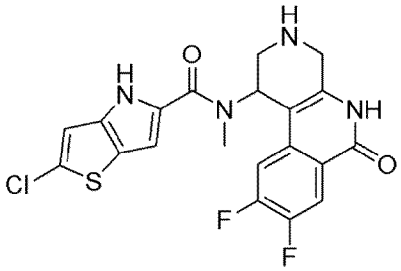
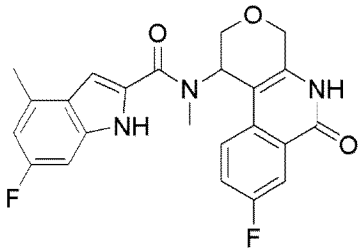
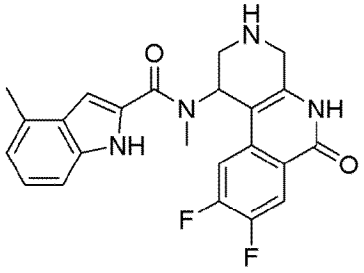
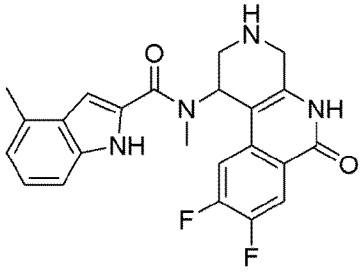
426	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид	0,09
427	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид	0,17
428	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид	0,34
429	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид	0,98
430	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	6,3

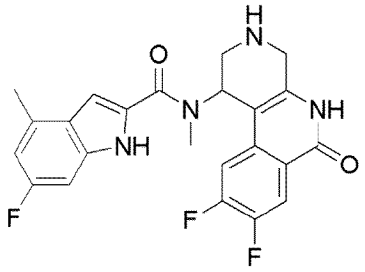
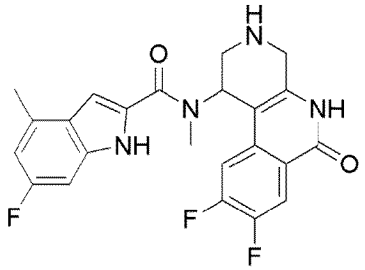
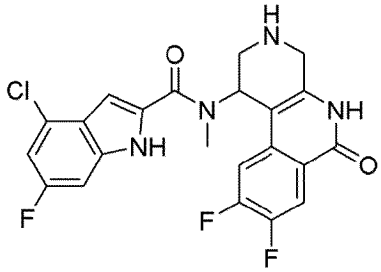
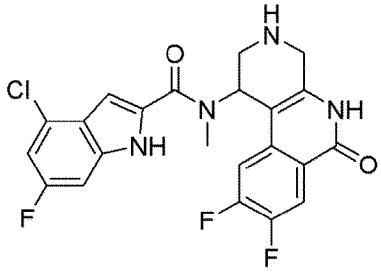
431	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
432	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	23
433	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,05
435	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид **энантиомер II**	0,26
436	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-	0,10

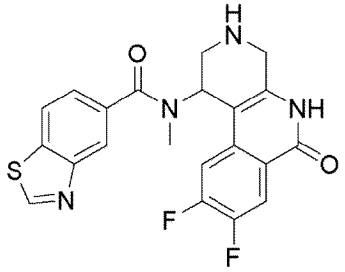
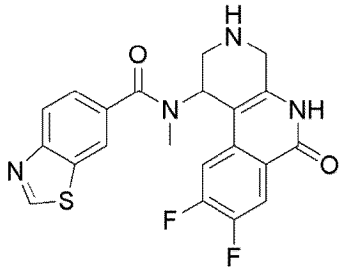
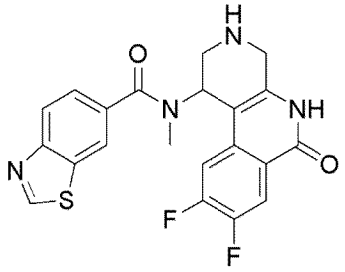
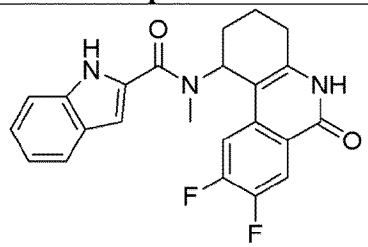
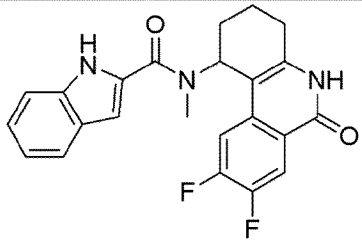
	c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид	
437	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид	0,005
438	 4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,7
439	 4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02
440	 4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	2,2
441		0,02

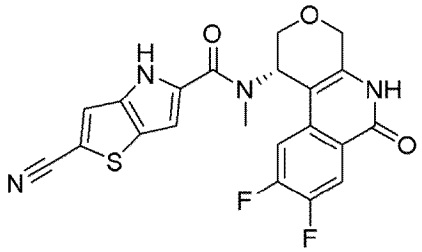
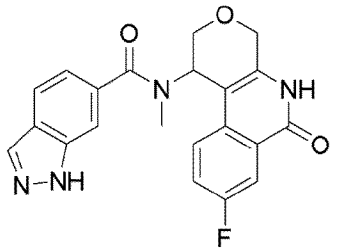
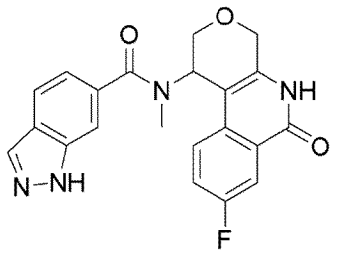
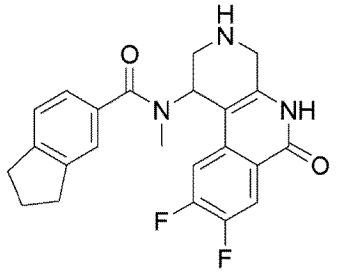
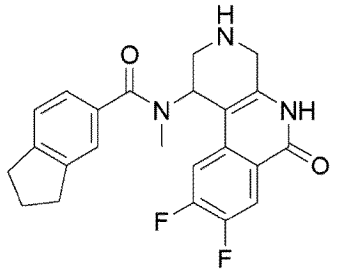
	4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	
442	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид **энантиомер I**	19
443	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид **энантиомер II**	0,64
444	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид **энантиомер I**	12,2
445	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид **энантиомер II**	0,70
446		16

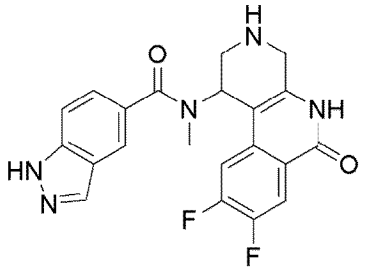
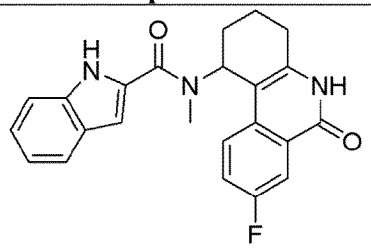
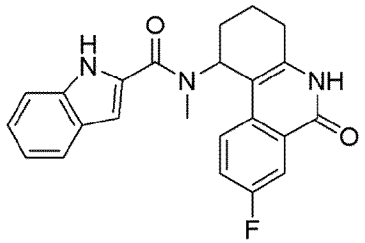
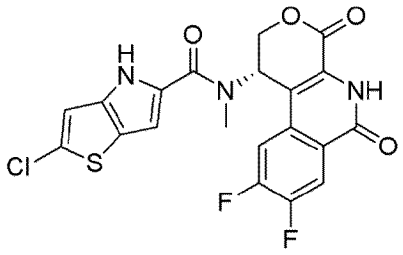
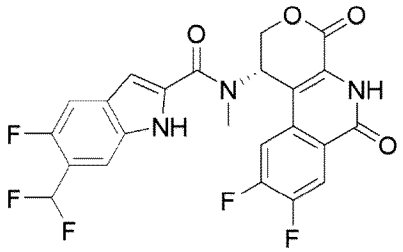
	N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид **энантиомер I**	
447	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид **энантиомер II**	0,94
449	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид **энантиомер II**	5,6
450	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	0,11
451	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид	12,3
452	 2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид	0,08

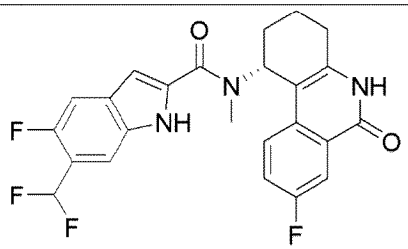
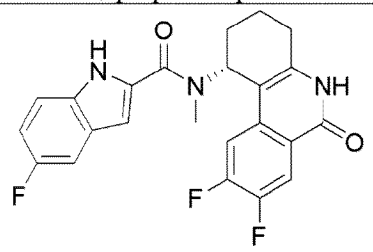
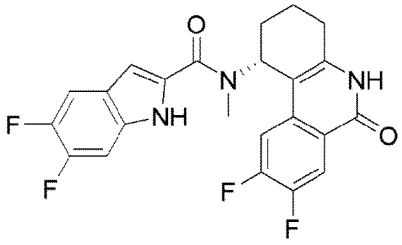
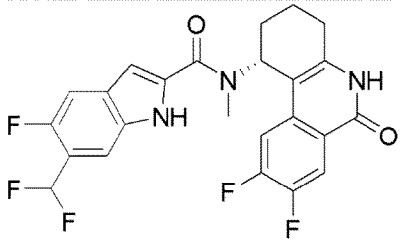
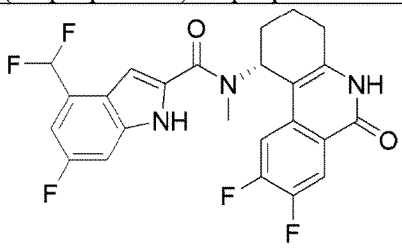
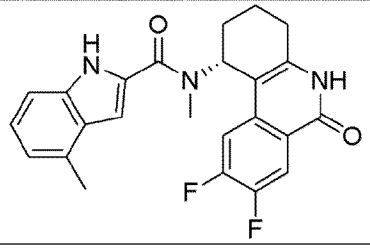
453	 2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **энантиомер I**	2,2
454	 2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **энантиомер II**	0,02
455	 6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид	0,02
456	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	2,2
457	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-	0,01

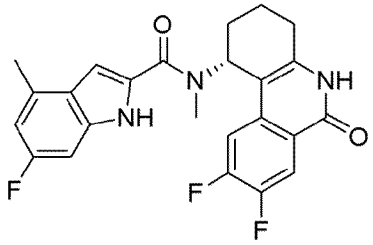
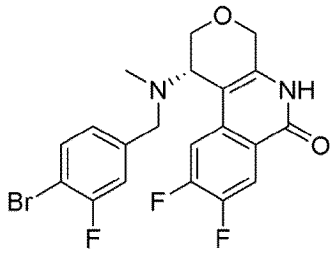
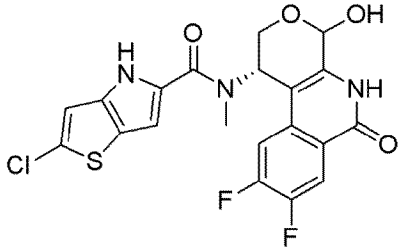
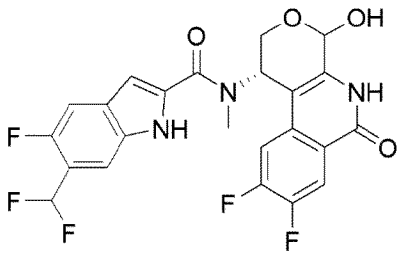
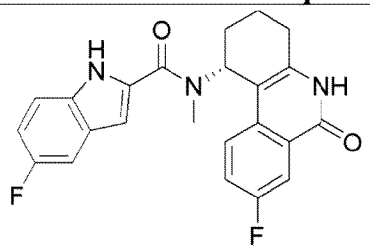
	ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	
458	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	6,6
459	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
460	 4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	11,2
461	 4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,03

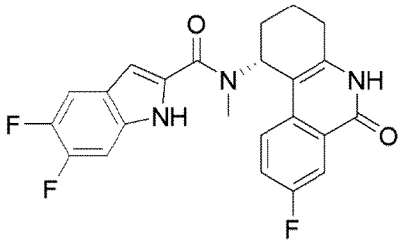
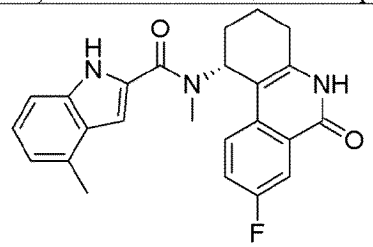
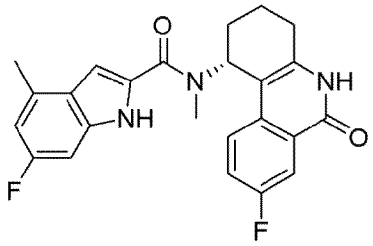
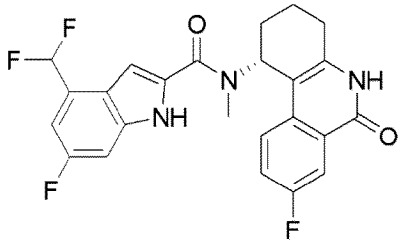
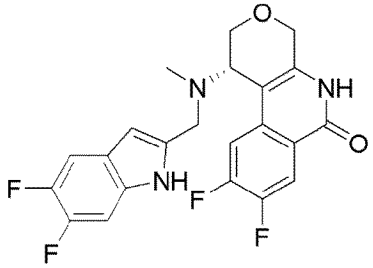
463	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид **энантиомер II**	2,0
464	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид **энантиомер I**	25
465	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид **энантиомер II**	3,2
466	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	2,1
467	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01

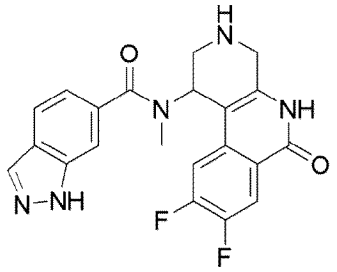
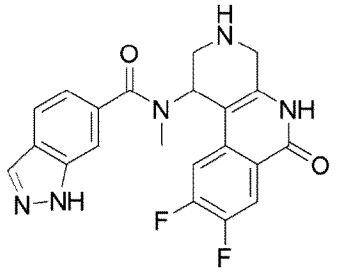
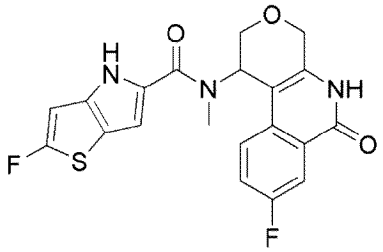
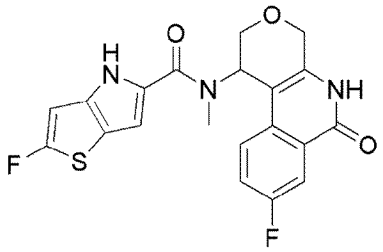
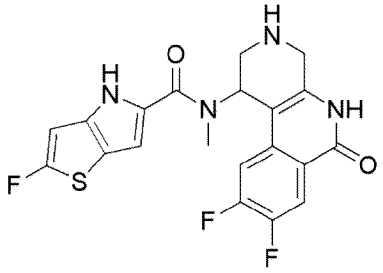
468	 (S)-2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид	0,005
469	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид **энантиомер I**	2,2
470	 N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид **энантиомер II**	1,1
471	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид **энантиомер I**	8,7
472	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид **энантиомер II**	0,04

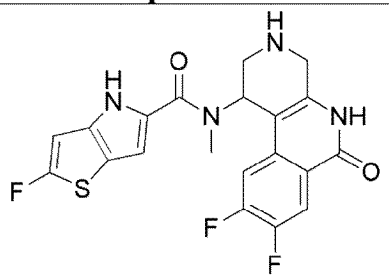
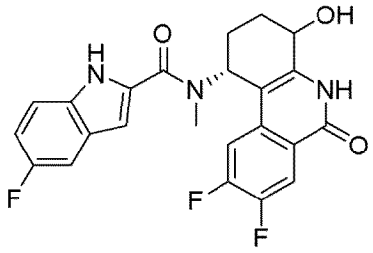
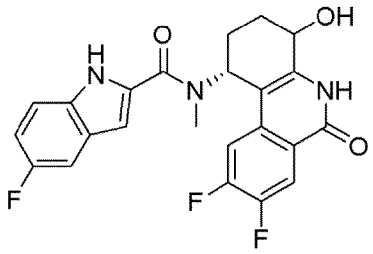
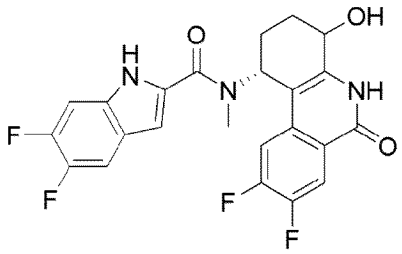
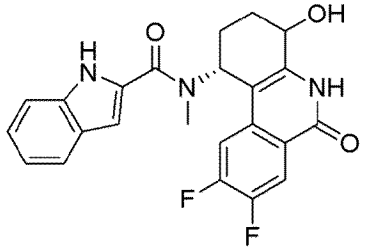
474	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид **энантиомер II**	3,8
475	 N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер I**	1,8
476	 N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,02
477	 (S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид	0,02
478	 (S)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01

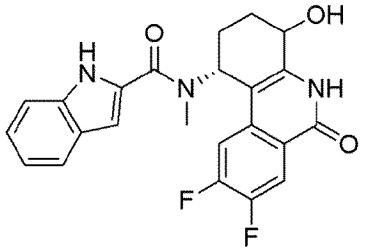
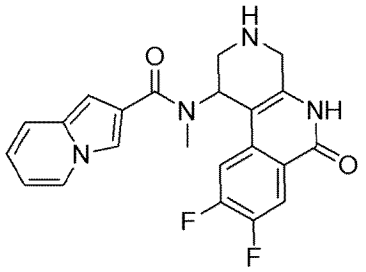
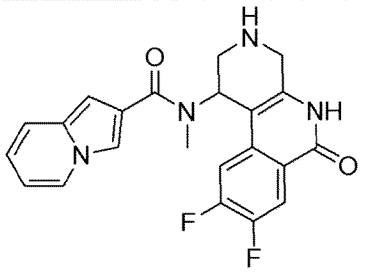
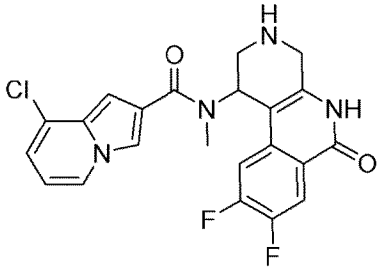
479	 (R)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,04
480	 (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
481	 (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
482	 (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
483	 (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
484		0,01

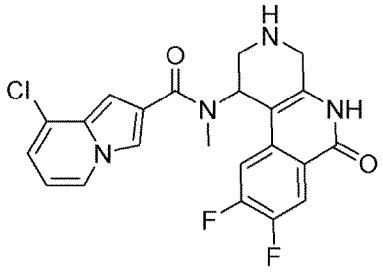
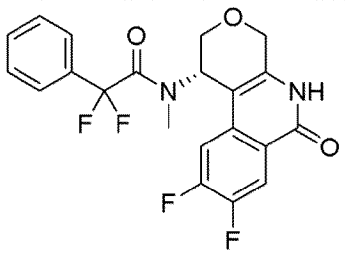
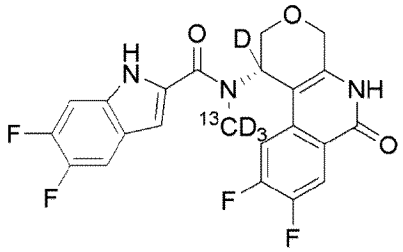
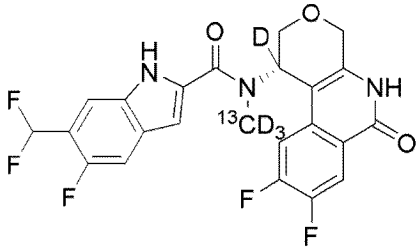
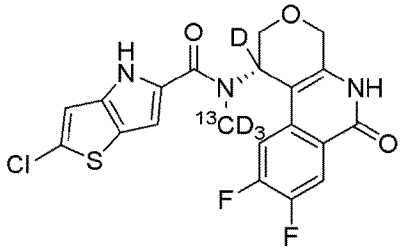
	(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид	
485	 (R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
486	 (S)-1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он	8,28
487	 2-хлор-N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **~5:1 отношение эпимеров на аномерном углероде**	0,02
488	 N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **~6:1 отношение эпимеров на аномерном углероде**	0,01
489	 (R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01

490	 (R)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,02
491	 (R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид	0,02
492	 (R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид	0,03
493	 (R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
494	 (S)-1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он	1,5

495	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид **энантиомер I**	>25
496	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид **энантиомер II**	4,2
497	 2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **энантиомер I**	1,2
498	 2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **энантиомер II**	0,08
499	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид	20

	энантиомер I	
500	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид **энантиомер II**	0,03
501	 N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **диастереомер I**	0,01
502	 N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **диастереомер II**	0,03
503	 N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **~6:1 отношение эпимеров на аномерном углероде**	0,02
504	 N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-	0,58

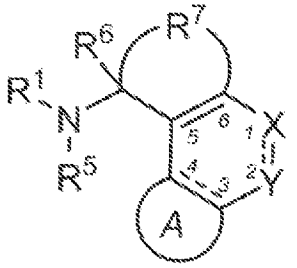
	гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **диастереомер I**	
505	 N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид **диастереомер II**	0,05
506	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	22
507	 N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,06
508	 8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер I**	11,6

509	 8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид **энантиомер II**	0,01
512	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид	25
514	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид	0,008
515	 (S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид	0,01
516	 (S)-2-Хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-13C-d3)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид	0,01

Пронумерованные варианты осуществления

Предложены следующие типовые варианты осуществления, нумерация которых не должна рассматриваться как обозначающая уровни важности:

Вариант осуществления 1 предлагает соединение формулы (I), или его соль, сольват, пролекарство, стереоизомер, таутомер или изотопно меченое производное, или его любую смесь:



(I),

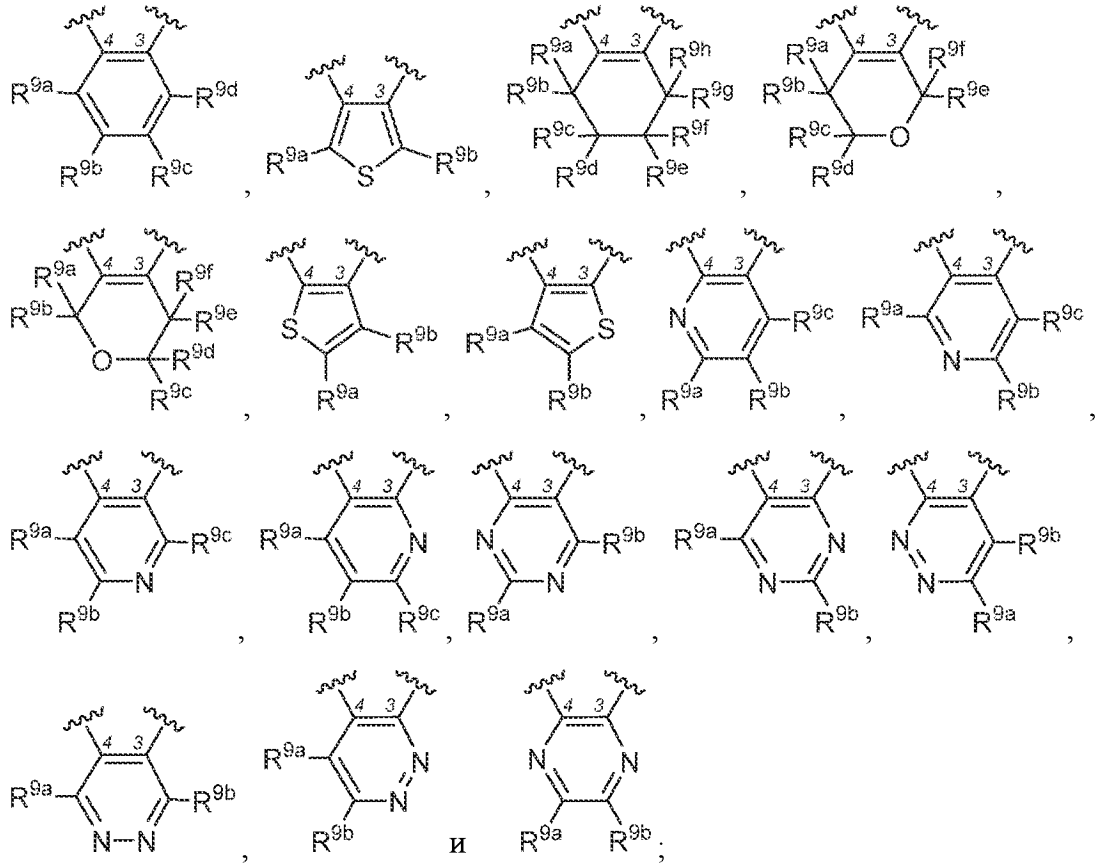
где:

X, Y и связь между X и Y представляют собой такие, что:

X представляет собой NR^8, Y представляет собой C(=O), и связь между X и Y представляет собой одинарную связь, или

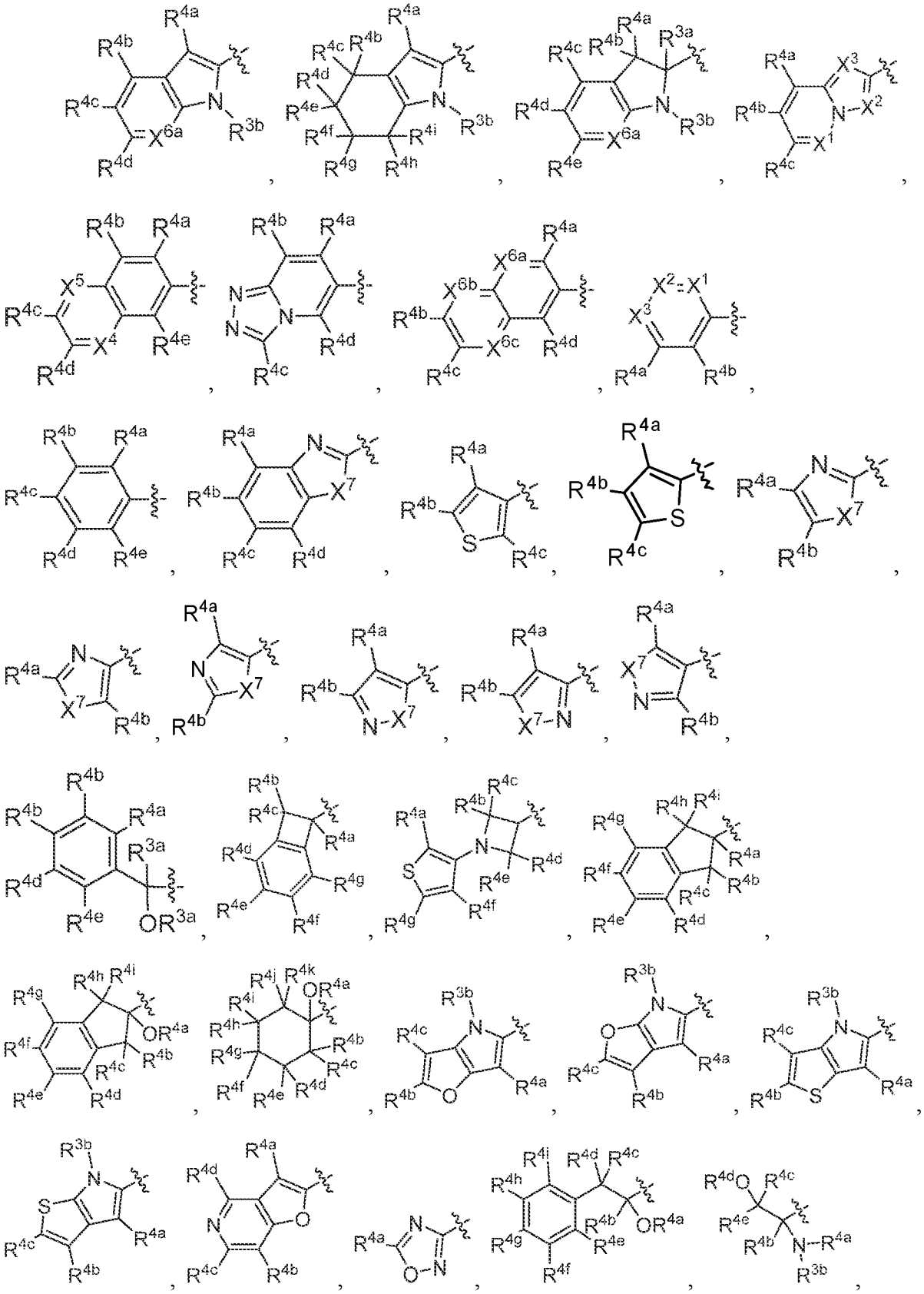
X представляет собой N, Y представляет собой CR^{11}, и связь между X и Y представляет собой двойную связь;

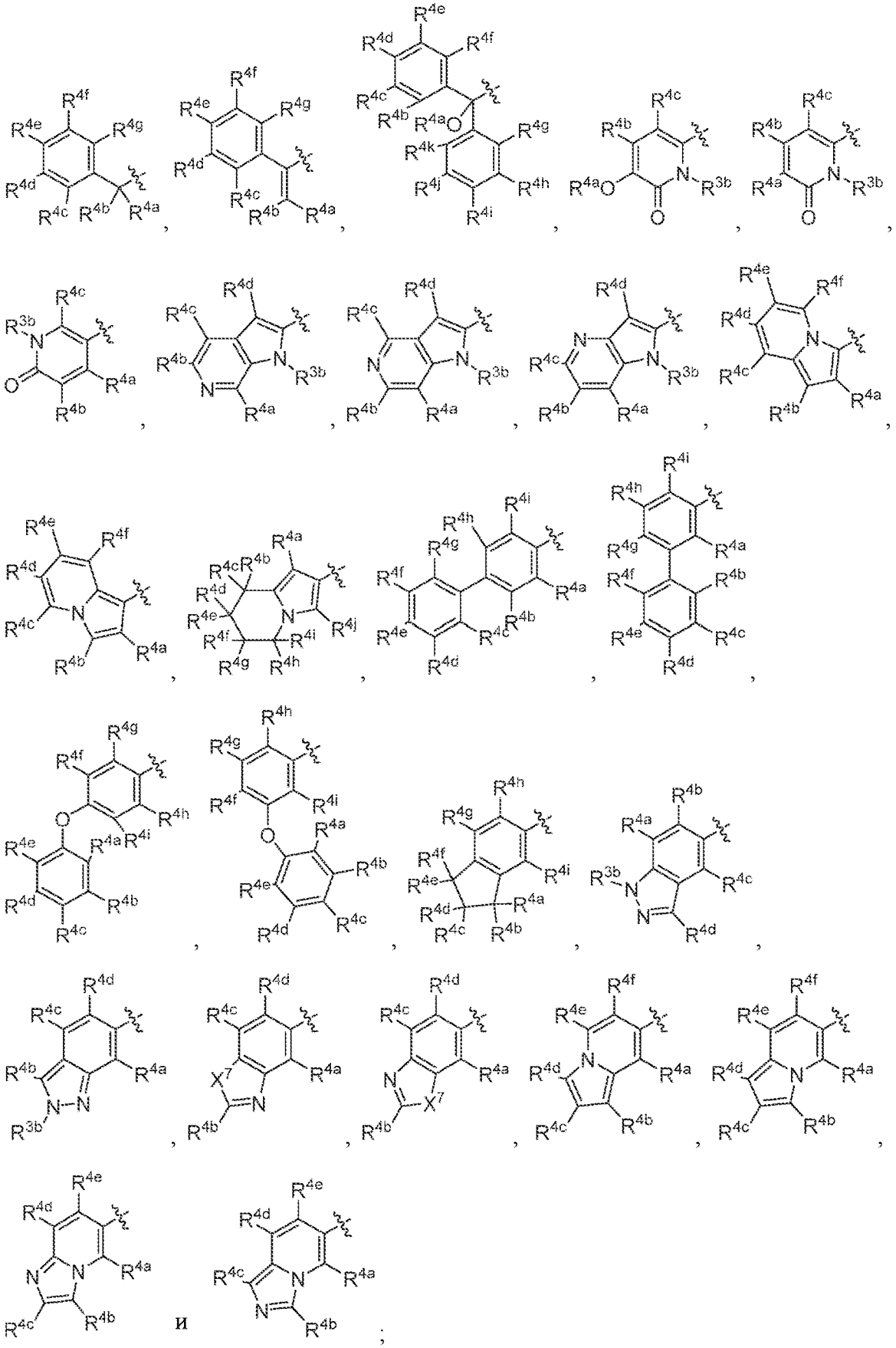
кольцо A выбрано из группы, состоящей из:



R^1 выбран из группы, состоящей из $R^2C(=O)$-, $R^2S(=O)_2$-, и существующего в природе аминоацила;

R^2 выбран из группы, состоящей из:





применяется одно из следующих:

(i) X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой $C(R^{4f})$ и X^3 представляет собой $C(R^{4g})$;

(ii) X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой $C(R^{4f})$ и X^3 представляет собой $C(R^{4g})$;

(iii) X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой $C(R^{4f})$ и X^2 представляет собой $C(R^{4g})$;

(v) X^1 представляет собой $C(R^{4f})$, X^2 представляет собой $C(R^{4g})$ и X^3 представляет собой $C(R^{4h})$;

применяется одно из следующих:

(i) X^4 представляет собой N и X^5 представляет собой $C(R^{4e})$; или

(ii) X^5 представляет собой N и X^4 представляет собой $C(R^{4e})$;

каждый случай X^{6a} независимо представляет собой N или $C(R^{4f})$;

каждый случай X^{6b} независимо представляет собой N или $C(R^{4g})$;

каждый случай X^{6c} независимо представляет собой N или $C(R^{4h})$;

каждый случай X^7 независимо представляет собой S, O, или NR^{3a};

каждый случай R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом, и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкилом;

каждый случай R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом, и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкилом;

каждый случай R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f}, R^{4g}, R^{4h}, R^{4i}, R^{4j} и R^{4k} независимо выбран 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, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного 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 алкокси), -C(=O)OH, -C(=O)O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)O(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -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 случай R^5 независимо выбран 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, 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 галогеналкокси, C_3-C_8 галогенциклоалкокси, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -C(=O)OR^{10}, -OC(=O)R^{10}, -SR^{10}, -S(=O)R^{10}, -$S(=O)_2R^{10}$, -$S(=O)_2NR^{10}R^{10}$, -$N(R^{10})S(=O)_2R^{10}$, -$N(R^{10})C(=O)R^{10}$, -C(=O)$NR^{10}R^{10}$ и -$NR^{10}R^{10}$;

каждый случай R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

R^7 представляет собой -$(CH_2)_p$-Q-$(CH_2)_q$-, где p и q независимо представляют собой 0, 1, или 2, и Q представляет собой связь (отсутствует), -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -NR^{12}, -CH(OH)-, -C(=O)-, -C(=O)O- или -OC(=O)-,

где $2 \leq (p+q) \leq 4$ если Q представляет собой связь,

где $1 \leq (p+q) \leq 3$ если Q представляет собой -O-, S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -NR^{12}, -CH(OH)- или -C(=O)-,

где $0 \leq (p+q) \leq 2$ если Q представляет собой -C(=O)O- или -OC(=O)-, и

где каждый CH_2 в R^7 необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила OR^{13} или галогена;

каждый случай R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

каждый случай R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g} и R^{9h} независимо выбран 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, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного 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 алкокси), -C(=O)OH, -C(=O)O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)O(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -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 случай R^{10} независимо выбран 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 случай R^{11} независимо выбран 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, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного 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_8 циклоалкила), -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 случай R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 гидроксиалкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного C_1-C_6 ацила;

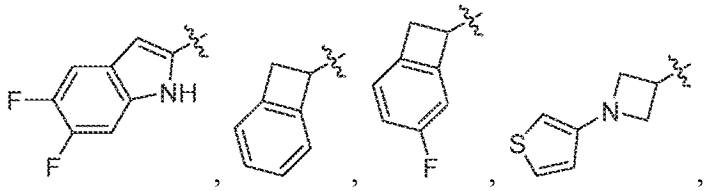
каждый случай R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и -C(=O)C_1-C_6 алкила.

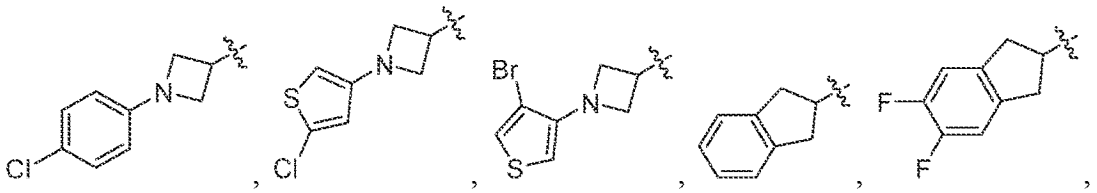
Вариант осуществления 2 предлагает соединение по варианту осуществления 1, где каждый случай арила или гетероарила независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, C_1-C_6 гидроксиалкила, (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, 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)$S(=O)_2R^b$, -$S(=O)_2$N(R^b)(R^b), ацила и C_1-C_6 алкоксикарбонила, где каждый случай R^b независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_3-C_8 циклоалкил, где в R^b алкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси и гетероарила; или заместители на двух соседних атомах углерода объединены с образованием -O$(CH_2)_{1-3}$O-.

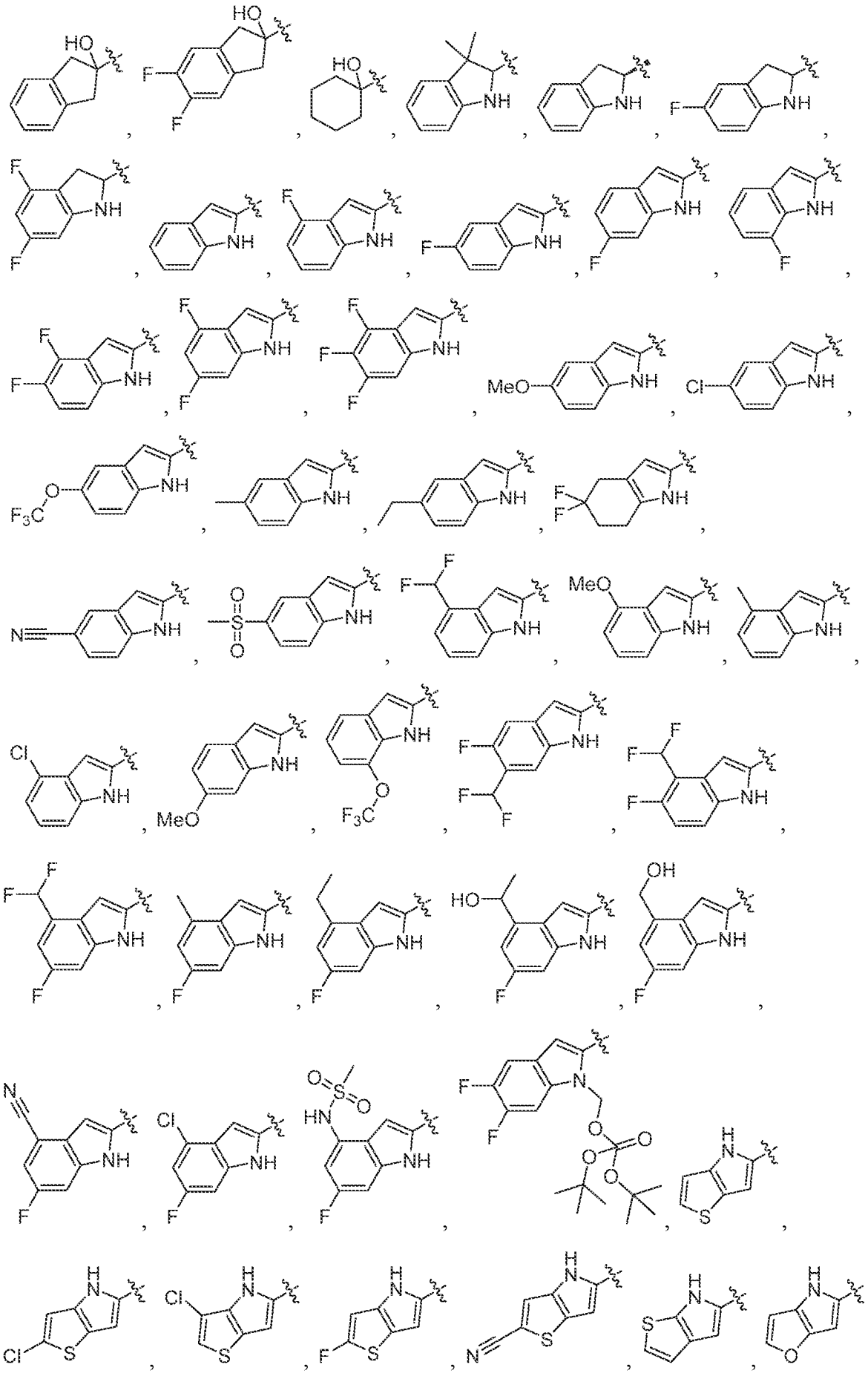
Вариант осуществления 3 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-2, где каждый случай алкила, алкенила, алкинила или циклоалкила

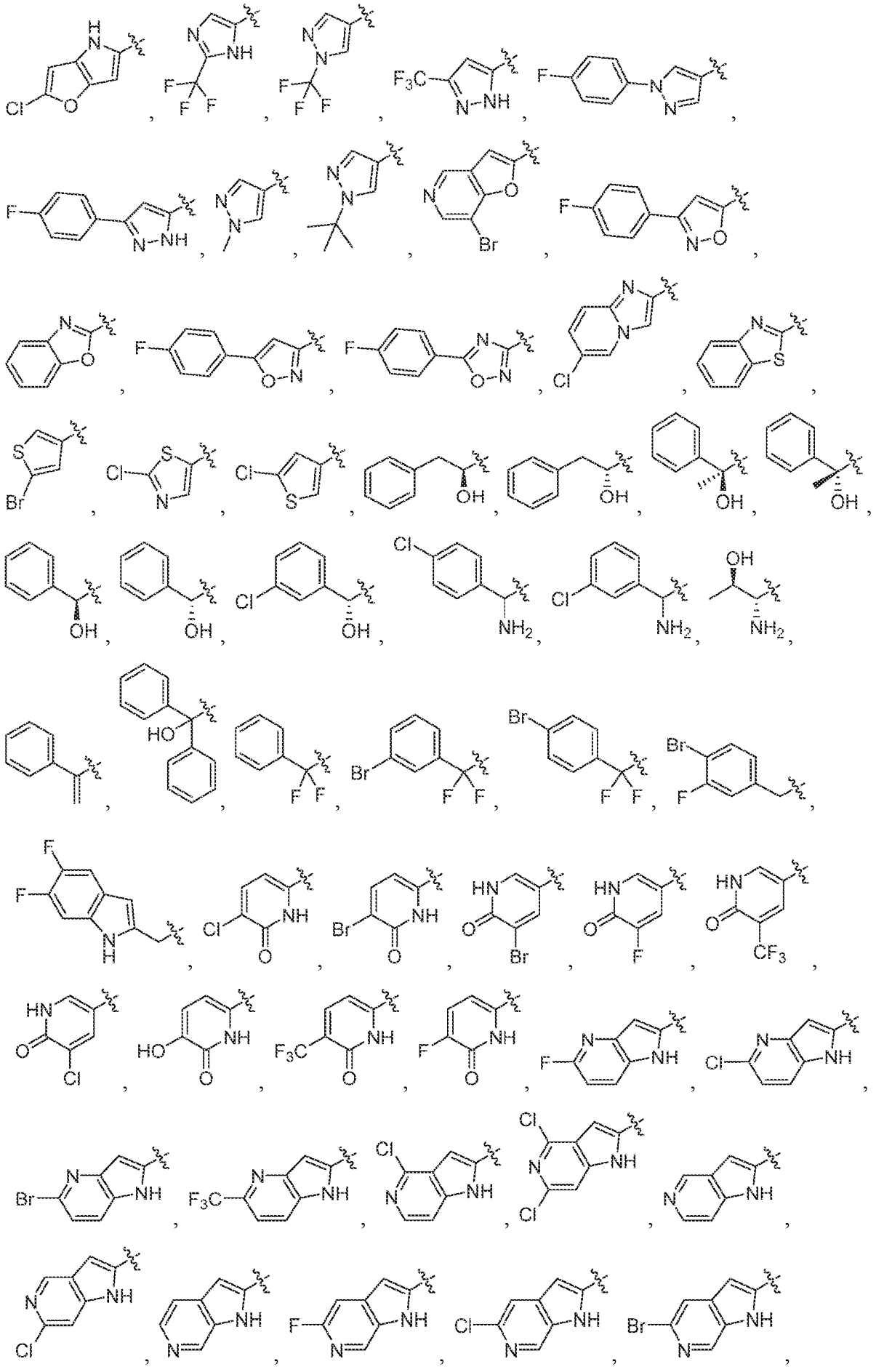
независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано (-CN), -OR^a, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -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 случай R^a независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или две R^a группы в комбинации с N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

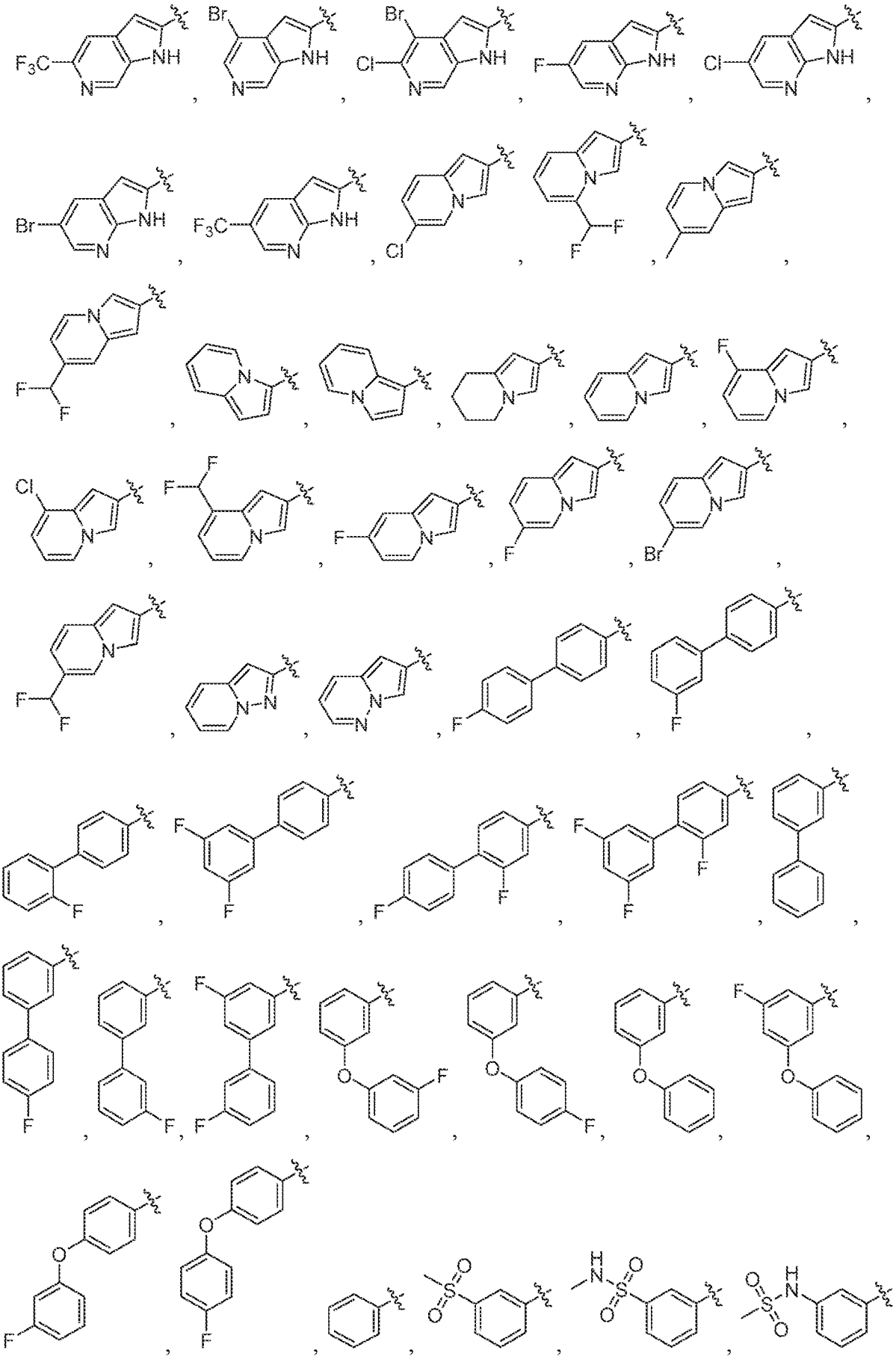
Вариант осуществления 4 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, где R^2 выбран из группы, состоящей из:

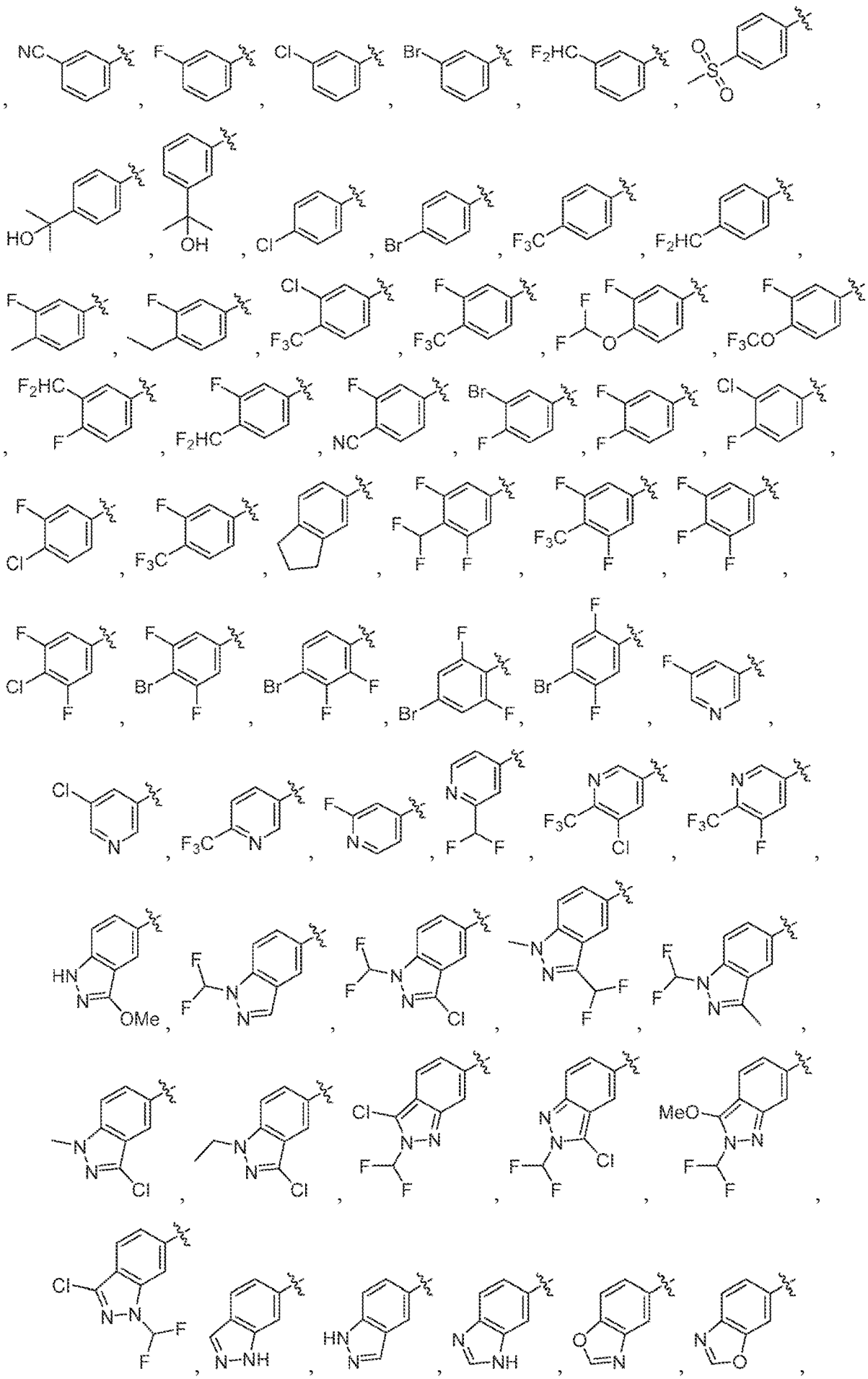


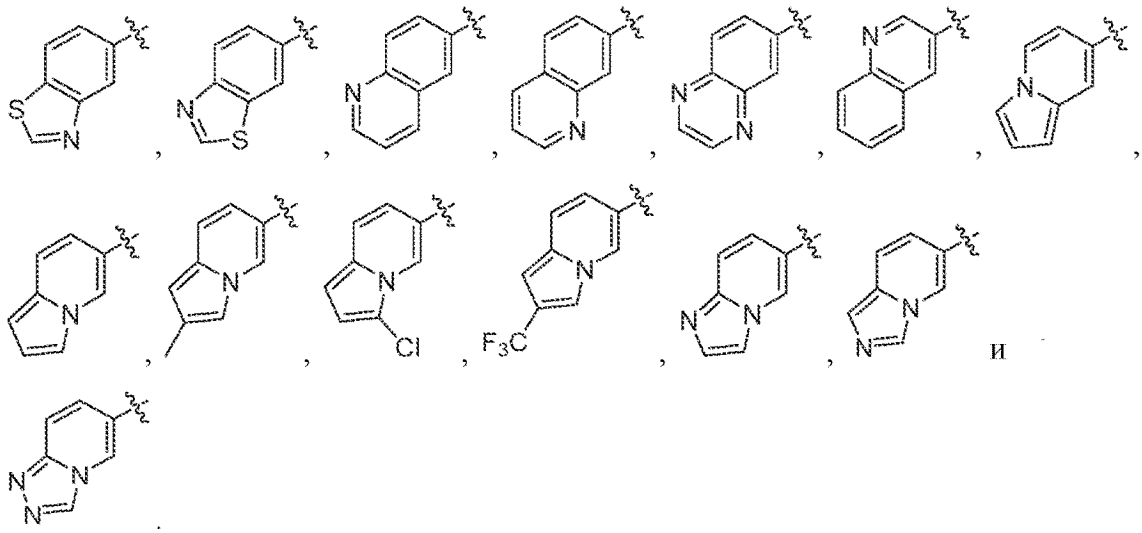










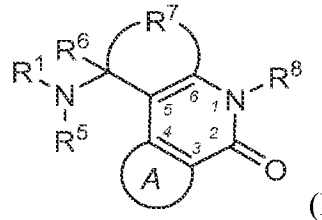


Вариант осуществления 5 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, где каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой H или метил.

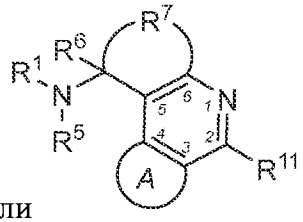
Вариант осуществления 6 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, где R^5 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, *н*-пропила, циклопропила, *н*-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, изопропилметила, $-(CH_2)_{2\text{-}6}OH$, $-(CH_2)_{2\text{-}6}O(C_1\text{-}C_6$ алкила), $^{13}CD_3$, необязательно замещенного бензила и необязательно замещенного фенила.

Вариант осуществления 7 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-6, где R^6 выбран из группы, состоящей из H, D и CH_3.

Вариант осуществления 8 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, которое выбрано из группы, состоящей из:

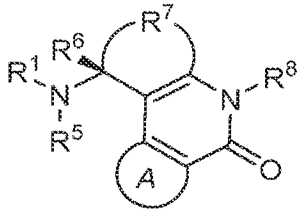


(Ia-1) или

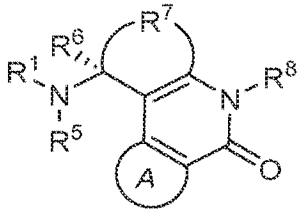


(Ib-1).

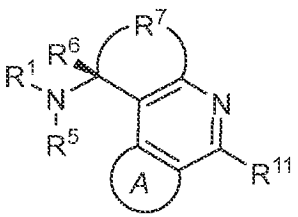
Вариант осуществления 9 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, которое выбрано из группы, состоящей из:



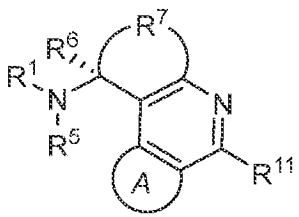
(Ia-2),



(Ia-3),

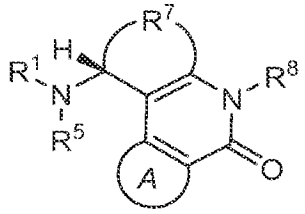
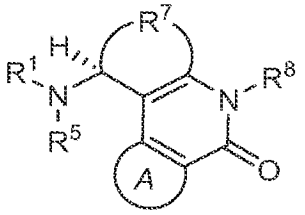
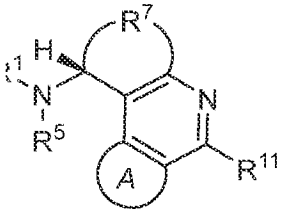
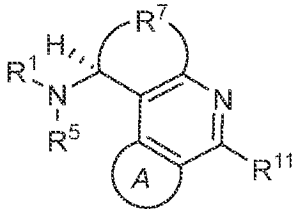


(Ib-2) и

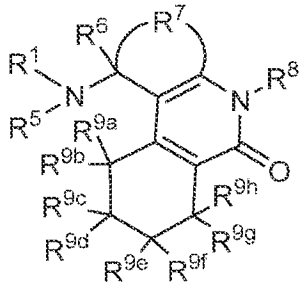
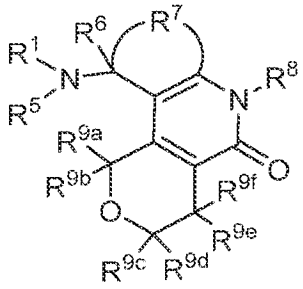
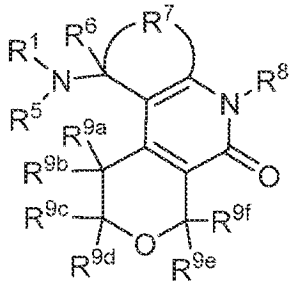
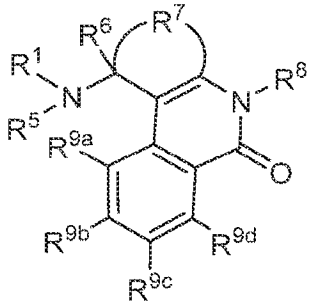
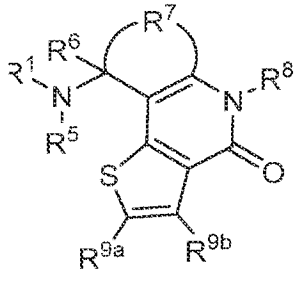
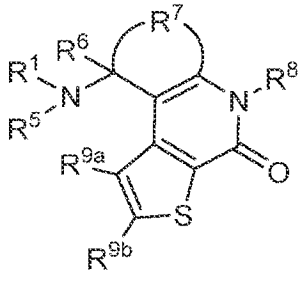


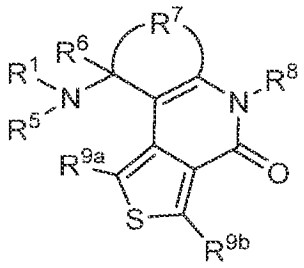
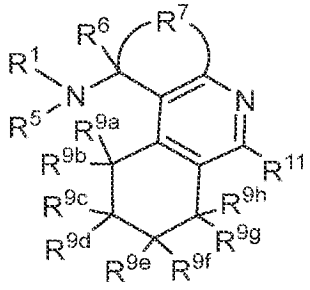
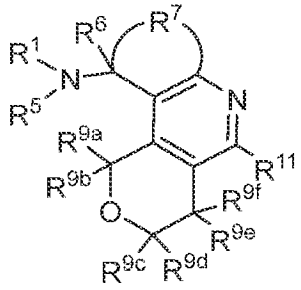
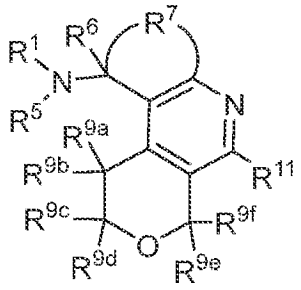
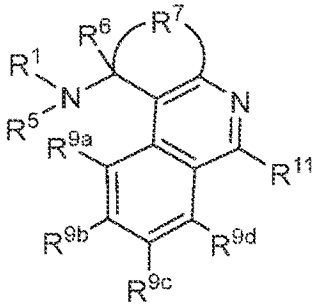
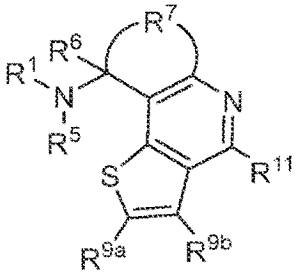
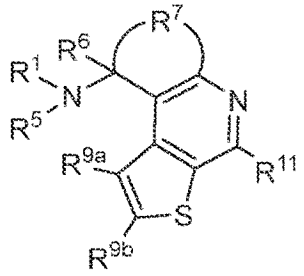
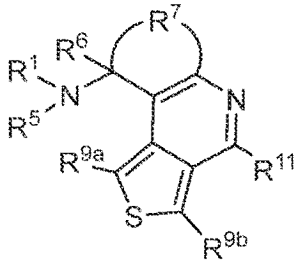
(Ib-3).

Вариант осуществления 10 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-9, которое выбрано из группы, состоящей из:


(Ia-4),

(Ia-5),

(Ib-4) и

(Ib-5).

Вариант осуществления 11 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-10, которое выбрано из группы, состоящей из:


(Ia-6),

(Ia-7),

(Ia-8),

(Ia-9),

(Ia-10),

(Ia-11),


(Ia-12),

(Ib-6),

(Ib-7),

(Ib-8),

(Ib-9),

(Ib-10),

(Ib-11) и

(Ib-12).

Вариант осуществления 12 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-11, которое представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из:

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,3,3-триметилиндолин-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид;

N-(3-ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(3-ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид;

N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

3-фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

3-фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

N-(8-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид;

2-(3-хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид;

1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил) фосфат;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид;

4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-(4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид;

2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид; и

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-13C-d3)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

или его соль, сольват, пролекарство, изотопно меченое производное, стереоизомер или таутомер, или его любую смесь.

Вариант осуществления 13 предлагает соединение по любому из вариантов осуществления 1-12, которое представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из:

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-

фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

(S)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(S)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(R)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(S)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(R)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-

фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-

4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2S)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2S)-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-

ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид;

(R)-N-(3-ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(3-ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-

фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(3-ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(3-ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-

(2S)-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(S)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3-фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-3-фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-3-фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-3-фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-N-(8-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид;

2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метилацетамид;

2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(2R)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2R)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2R)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2R)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

(S)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(R)-2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(S)-2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(R)-2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

(S)-N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(R)-1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид;

(1S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1S,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1S,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1R,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1R,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4R)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4S)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4R)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4S)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(1S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1S,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1S,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1R,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1R,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((R)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(R)-1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(S)-7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил) фосфат;

(R)-ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил) фосфат;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид;

(S)-4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1S,4S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1S,4R)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1R)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1R,4S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1R,4R)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

(R)-1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

2-хлор-N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S,R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S,S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

2-хлор-N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R,R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R,S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

(R)-1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-13C-d3)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид; и

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-13C-d3)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

или его соль, сольват, пролекарство, изотопно меченое производное, стереоизомер или таутомер, или его любую смесь.

Вариант осуществления 14 предлагает фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 15 предлагает фармацевтическую композицию по варианту осуществления 14, дополнительно содержащую по меньшей мере один дополнительный агент, полезный для лечения, облегчения и/или профилактики инфекции, вызванной вирусом гепатита B.

Вариант осуществления 16 предлагает фармацевтическую композицию по варианту осуществления 15, 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 кзкДНК; дестабилизатора РНК; олигомерного нуклеотида, таргетирующего геном HBV; иммуностимулятора; конъюгата GalNAc-миРНК, таргетирующего транскрипт гена HBV; и терапевтической вакцины.

Вариант осуществления 17 предлагает способ лечения, облегчения и/или профилактики инфекции вирусом гепатита B (HBV) у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления 1-13 и/или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 14-16.

Вариант осуществления 18 предлагает способ по варианту осуществления 17, где субъект дополнительно инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

Вариант осуществления 19 предлагает способ по любому из вариантов осуществления 17-18, где по меньшей мере одно соединение и/или композицию вводят субъекту в виде фармацевтически приемлемой композиции.

Вариант осуществления 20 предлагает способ по любому из вариантов осуществления 17-19, где субъекту дополнительно вводят по меньшей мере один дополнительный агент, полезный для лечения, облегчения и/или профилактики инфекции, вызванной вирусом гепатита B.

Вариант осуществления 21 предлагает 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 кзкДНК; дестабилизатора РНК; олигомерного нуклеотида, таргетирующего геном HBV; иммуностимулятора; конъюгата GalNAc-миРНК, таргетирующего транскрипт гена HBV; и терапевтической вакцины.

Вариант осуществления 22 предлагает способ по варианту осуществления 21, где иммуностимулятор представляет собой ингибитор контрольной точки.

Вариант осуществления 23 предлагает способ по варианту осуществления 22, где ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1.

Вариант осуществления 24 предлагает способ по любому из вариантов осуществления 20-23, где субъекту совместно вводят по меньшей мере одно соединение и/или композицию и по меньшей мере один дополнительный агент.

Вариант осуществления 25 предлагает способ по любому из вариантов осуществления 20-24, где по меньшей мере одно соединение и/или композиция и по меньшей мере один дополнительный агент составлены совместно.

Вариант осуществления 26 предлагает способ ингибирования экспрессии и/или функции вирусного капсида белка, 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 по меньшей мере одну фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 14-16.

Вариант осуществления 27 предлагает способ по варианту осуществления 26, где субъект дополнительно инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

Вариант осуществления 28 предлагает способ по любому из вариантов осуществления 26-27, где по меньшей мере одно соединение и/или композицию вводят субъекту в виде фармацевтически приемлемой композиции.

Вариант осуществления 29 предлагает способ по любому из вариантов осуществления 26-28, где субъекту дополнительно вводят по меньшей мере один дополнительный агент, полезный для лечения, облегчения и/или профилактики вирусной инфекции гепатита B.

Вариант осуществления 30 предлагает способ по варианту осуществления 29, 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 кзкДНК; дестабилизатора РНК; олигомерного нуклеотида, таргетирующего геном HBV; иммуностимулятора; конъюгата GalNAc-миРНК, таргетирующего транскрипт гена HBV; и терапевтической вакцины.

Вариант осуществления 31 предлагает способ по варианту осуществления 30, где иммуностимулятор представляет собой ингибитор контрольной точки.

Вариант осуществления 32 предлагает способ по варианту осуществления 31, где ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1.

Вариант осуществления 33 предлагает способ по любому из вариантов

осуществления 29-32, где субъекту совместно вводят по меньшей мере одно соединение и/или композицию и по меньшей мере один дополнительный агент.

Вариант осуществления 34 предлагает способ по любому из вариантов осуществления 29-33, где по меньшей мере одно соединение и/или композиция и по меньшей мере один дополнительный агент составлены совместно.

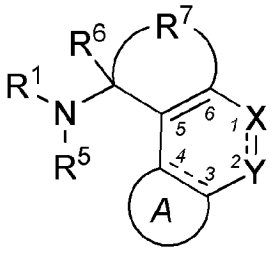
Вариант осуществления 35 предлагает способ по любому из вариантов осуществления 17-34, где субъект представляет собой млекопитающее.

Вариант осуществления 36 предлагает способ по варианту осуществления 35, где млекопитающим является человек.

Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемые в настоящем документе, настоящим полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. 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 техники без отклонения от истинной сути и объема изобретения. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения включает все такие варианты осуществления и эквивалентные варианты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), или его соль, сольват, пролекарство, стереоизомер, таутомер или изотопно меченое производное, или его любую смесь:



(I),

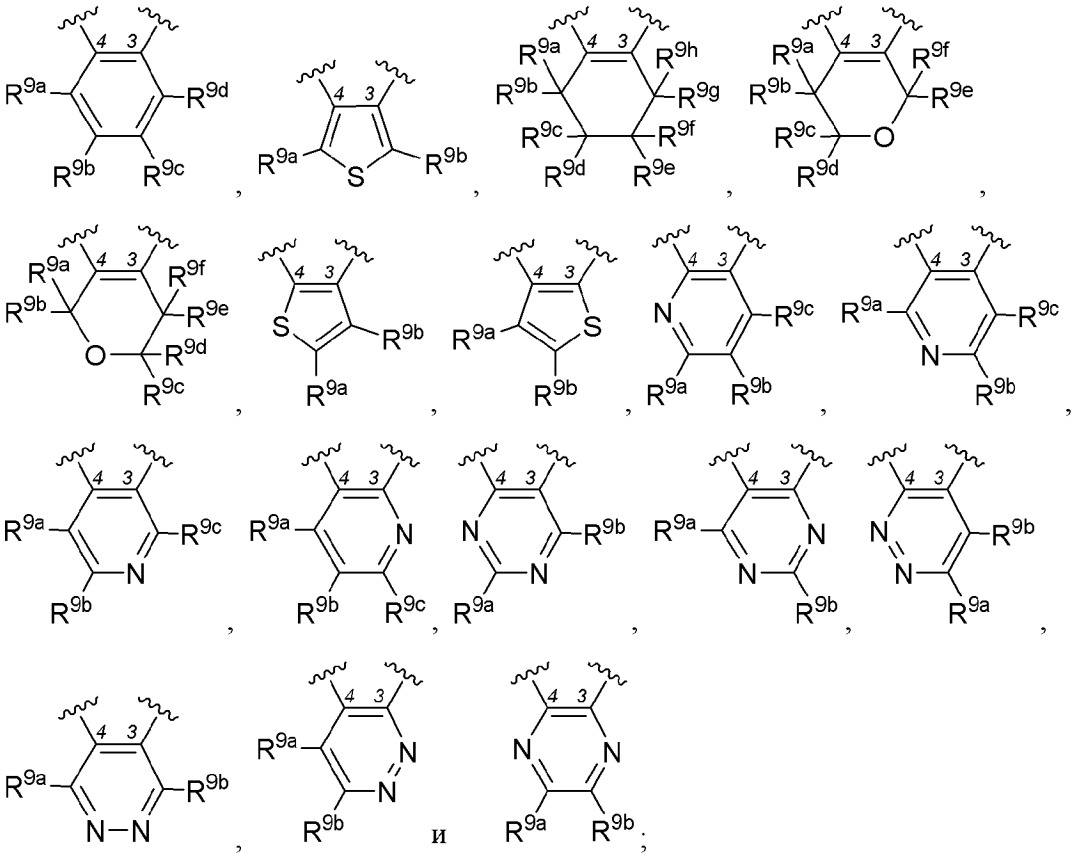
где:

X, Y и связь между X и Y представляют собой такие, что:

X представляет собой NR^8, Y представляет собой C(=O), и связь между X и Y представляет собой одинарную связь, или

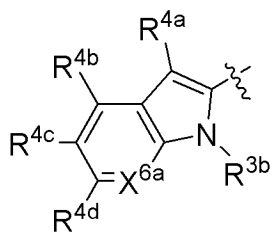
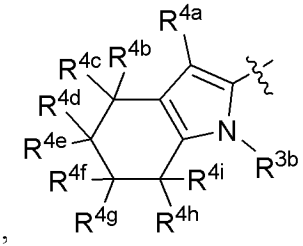
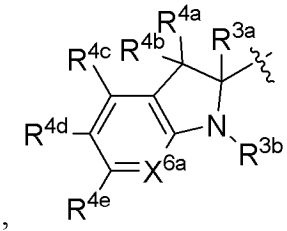
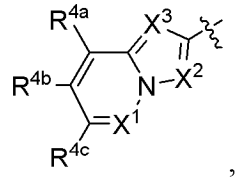
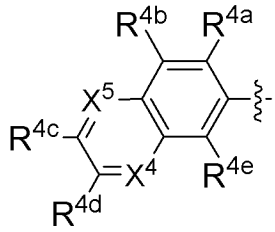
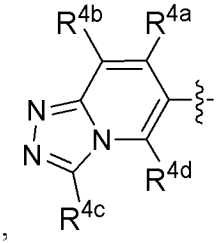
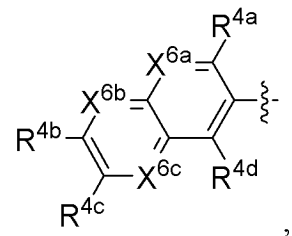
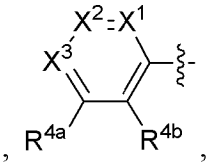
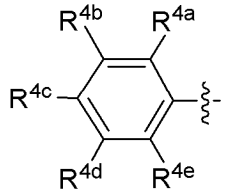
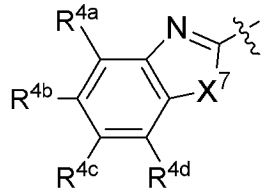
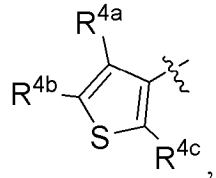
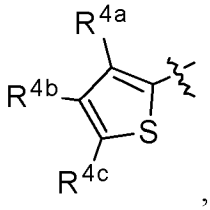
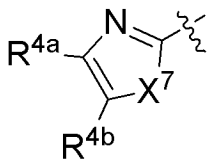
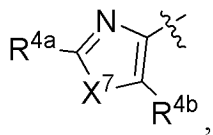
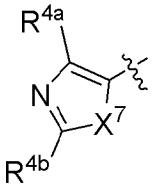
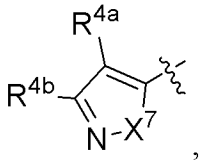
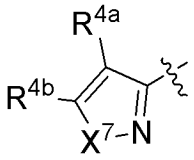
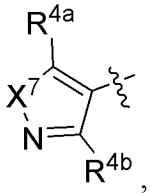
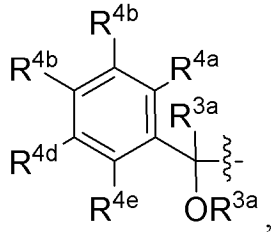
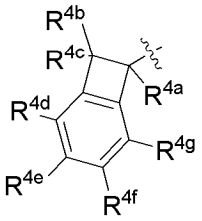
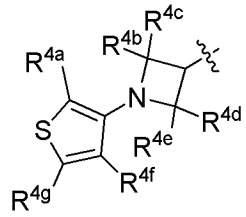
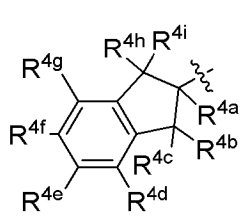
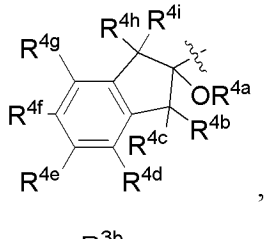
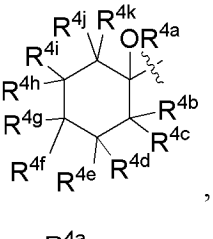
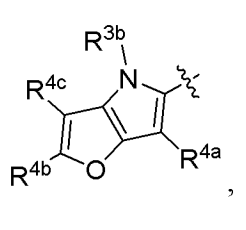
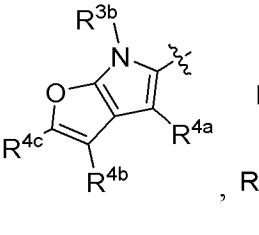
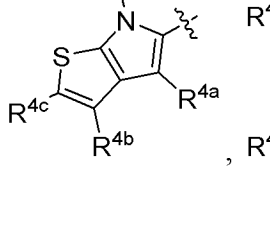
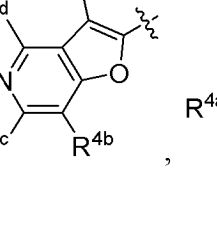
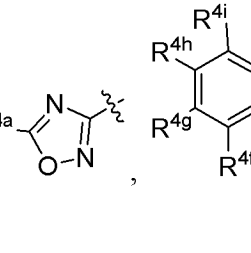
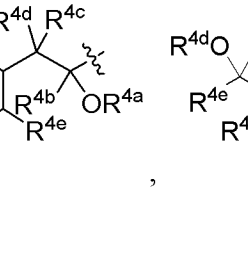
X представляет собой N, Y представляет собой CR^{11}, и связь между X и Y представляет собой двойную связь;

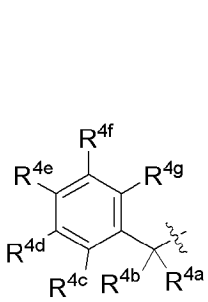
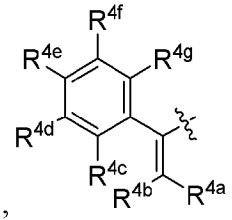
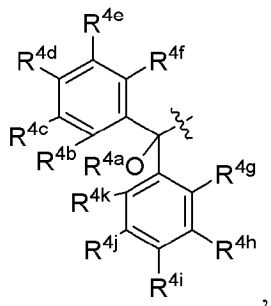
кольцо A выбрано из группы, состоящей из:



R^1 выбран из группы, состоящей из $R^2C(=O)$-, $R^2S(=O)_2$-, и существующего в природе аминоацила;

R^2 выбран из группы, состоящей из:

(ii) X^2 представляет собой N, X^1 представляет собой $C(R^{4f})$ и X^3 представляет собой $C(R^{4g})$;

(iii) X^3 представляет собой N, X^1 представляет собой $C(R^{4f})$ и X^2 представляет собой $C(R^{4g})$;

(v) X^1 представляет собой $C(R^{4f})$, X^2 представляет собой $C(R^{4g})$ и X^3 представляет собой $C(R^{4h})$;

применяется одно из следующих:

(i) X^4 представляет собой N и X^5 представляет собой $C(R^{4e})$; или

(ii) X^5 представляет собой N и X^4 представляет собой $C(R^{4e})$;

каждый случай X^{6a} независимо представляет собой N или $C(R^{4f})$;

каждый случай X^{6b} независимо представляет собой N или $C(R^{4g})$;

каждый случай X^{6c} независимо представляет собой N или $C(R^{4h})$;

каждый случай X^7 независимо представляет собой S, O, или NR^{3a};

каждый случай R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом, и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкилом;

каждый случай R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом, и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкилом;

каждый случай R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f}, R^{4g}, R^{4h}, R^{4i}, R^{4j} и R^{4k} независимо выбран 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, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного 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 алкокси), -C(=O)OH, -C(=O)O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)O(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -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 случай R^5 независимо выбран 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, 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 галогеналкокси, C_3-C_8 галогенциклоалкокси, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -C(=O)OR^{10}, -OC(=O)R^{10}, -SR^{10}, -S(=O)R^{10}, -$S(=O)_2R^{10}$, -$S(=O)_2NR^{10}R^{10}$, -$N(R^{10})S(=O)_2R^{10}$, -$N(R^{10})C(=O)R^{10}$, -C(=O)$NR^{10}R^{10}$ и -$NR^{10}R^{10}$;

каждый случай R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

R^7 представляет собой -$(CH_2)_p$-Q-$(CH_2)_q$-, где p и q независимо представляют собой 0, 1, или 2, и Q представляет собой связь (отсутствует), -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -NR^{12}, -CH(OH)-, -C(=O)-, -C(=O)O- или -OC(=O)-,

где $2 \leq (p+q) \leq 4$ если Q представляет собой связь,

где $1 \leq (p+q) \leq 3$ если Q представляет собой -O-, S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -NR^{12}, -CH(OH)- или -C(=O)-,

где $0 \leq (p+q) \leq 2$ если Q представляет собой -C(=O)O- или -OC(=O)-, и

где каждый CH_2 в R^7 необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила OR^{13} или галогена;

каждый случай R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

каждый случай R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g} и R^{9h} независимо выбран 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, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного 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 алкокси), -C(=O)OH, -C(=O)O(необязательно замещенного C_1-C_6 алкила), -C(=O)O(необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила), -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 случай R^{10} независимо выбран 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 случай R^{11} независимо выбран 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, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного 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_8 циклоалкила), -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 случай R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 гидроксиалкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного C_1-C_6 ацила;

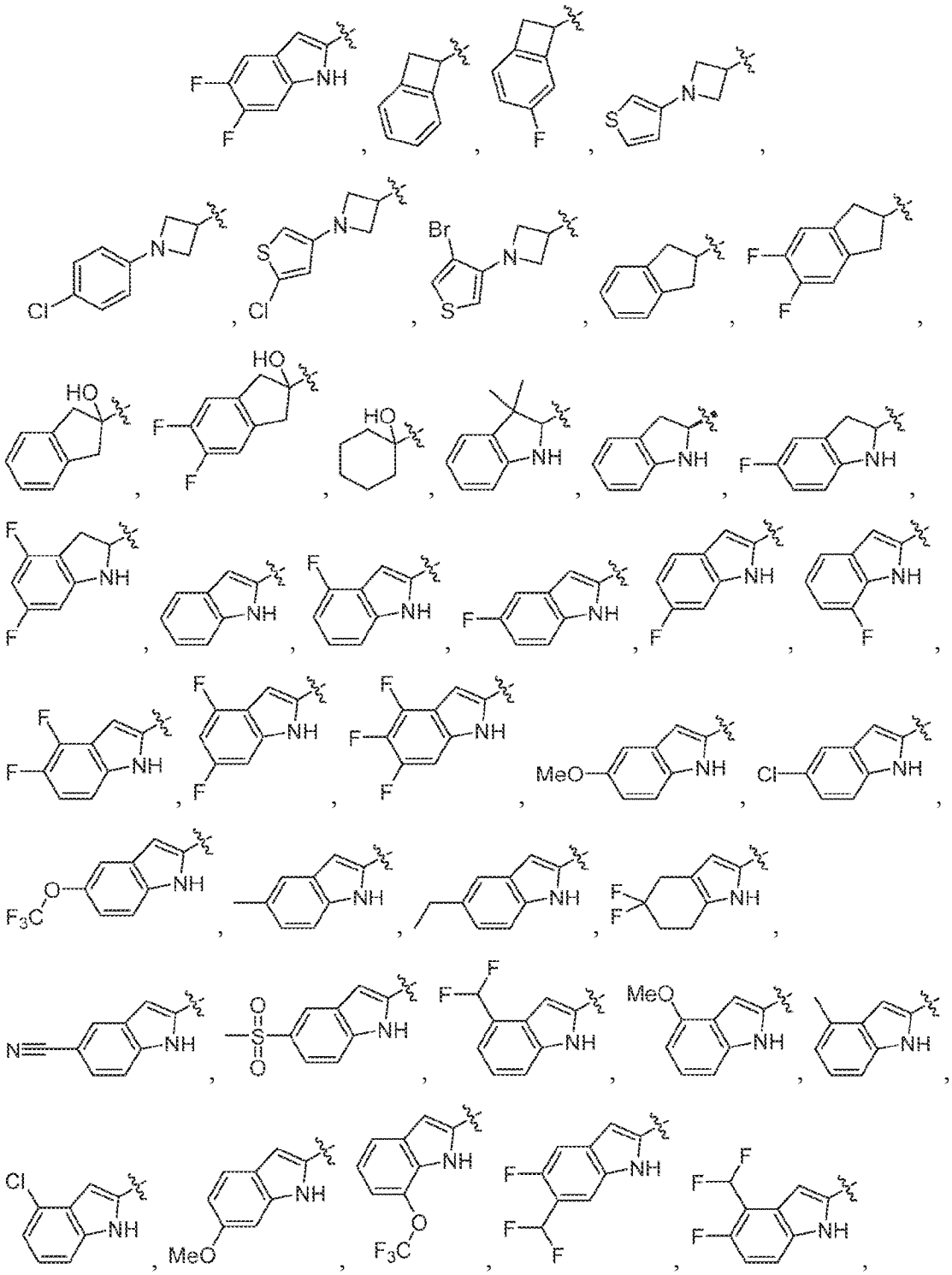
каждый случай R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и -C(=O)C_1-C_6 алкила.

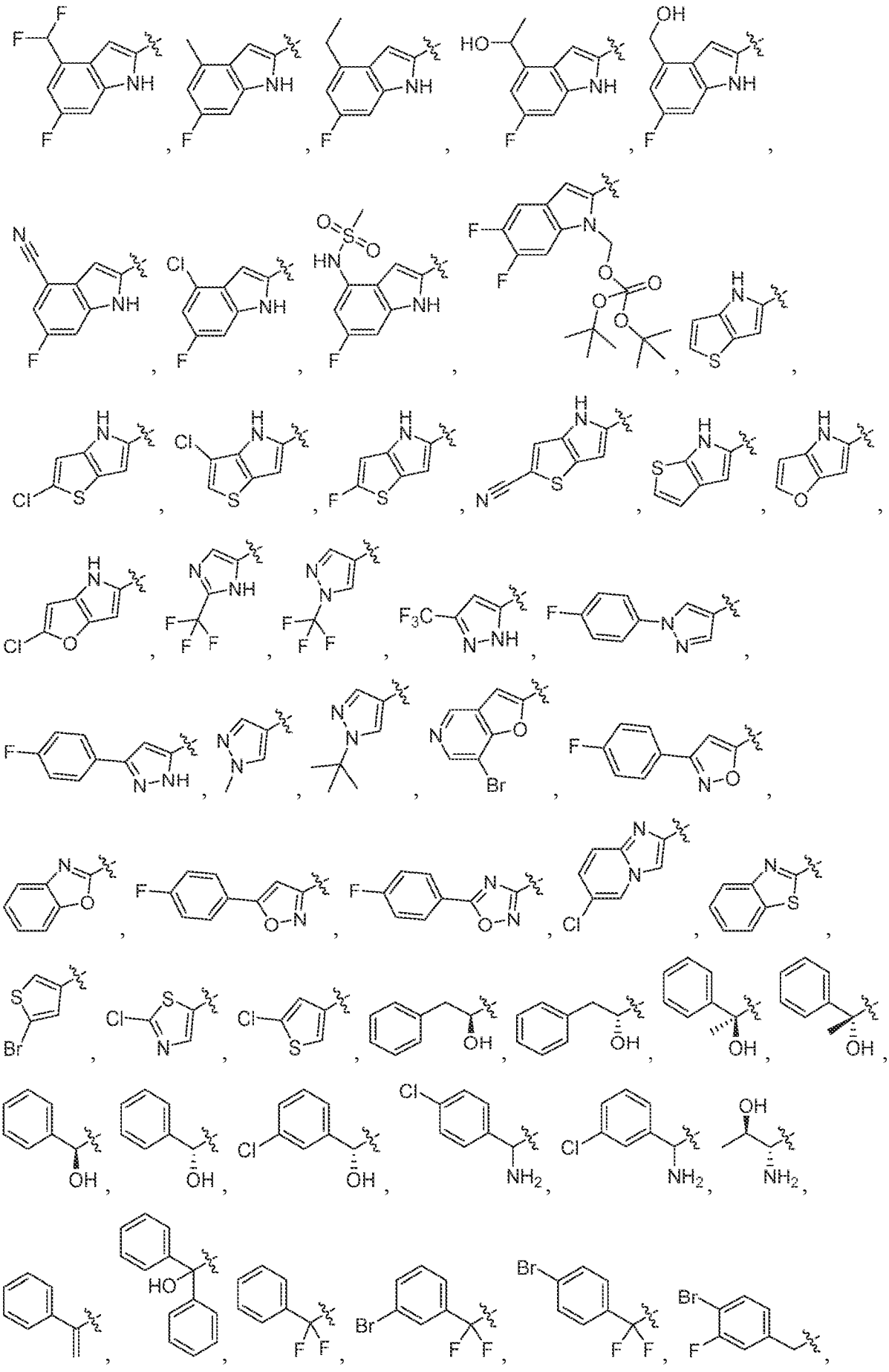
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что каждый случай арила или гетероарила независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, фенила, C_1-C_6 гидроксиалкила, (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, 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 случай R^b независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_3-C_8 циклоалкил, где в R^b алкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из галоген, -OH, C_1-C_6 алкокси и гетероарила; или заместители на двух соседних атомах углерода объединены с образованием -$O(CH_2)_{1\text{-}3}O$-.

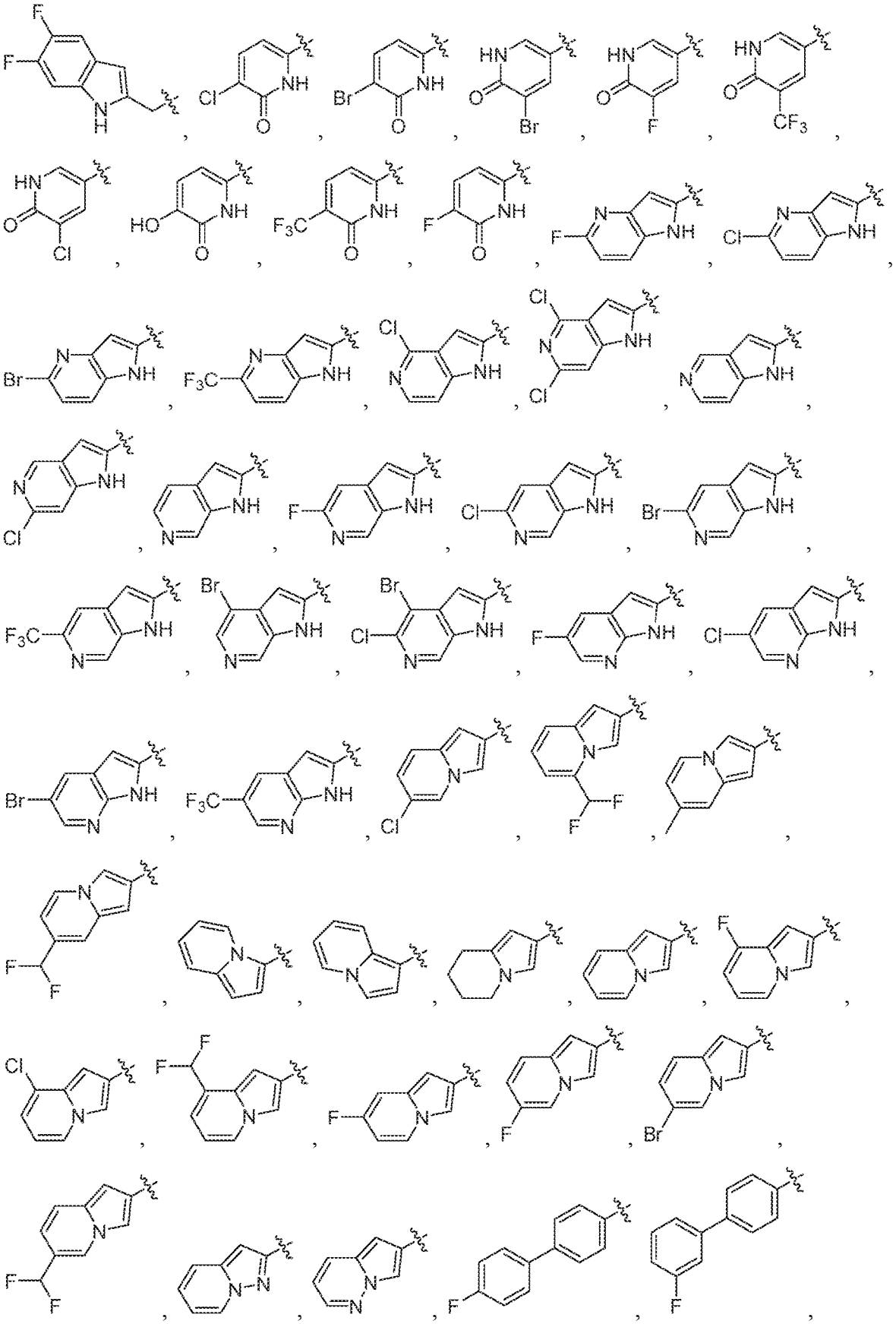
3. Соединение по любому из пп.1-2, отличающееся тем, что каждый случай алкила, алкенила, алкинила или циклоалкила независимо необязательно замещен по меньшей

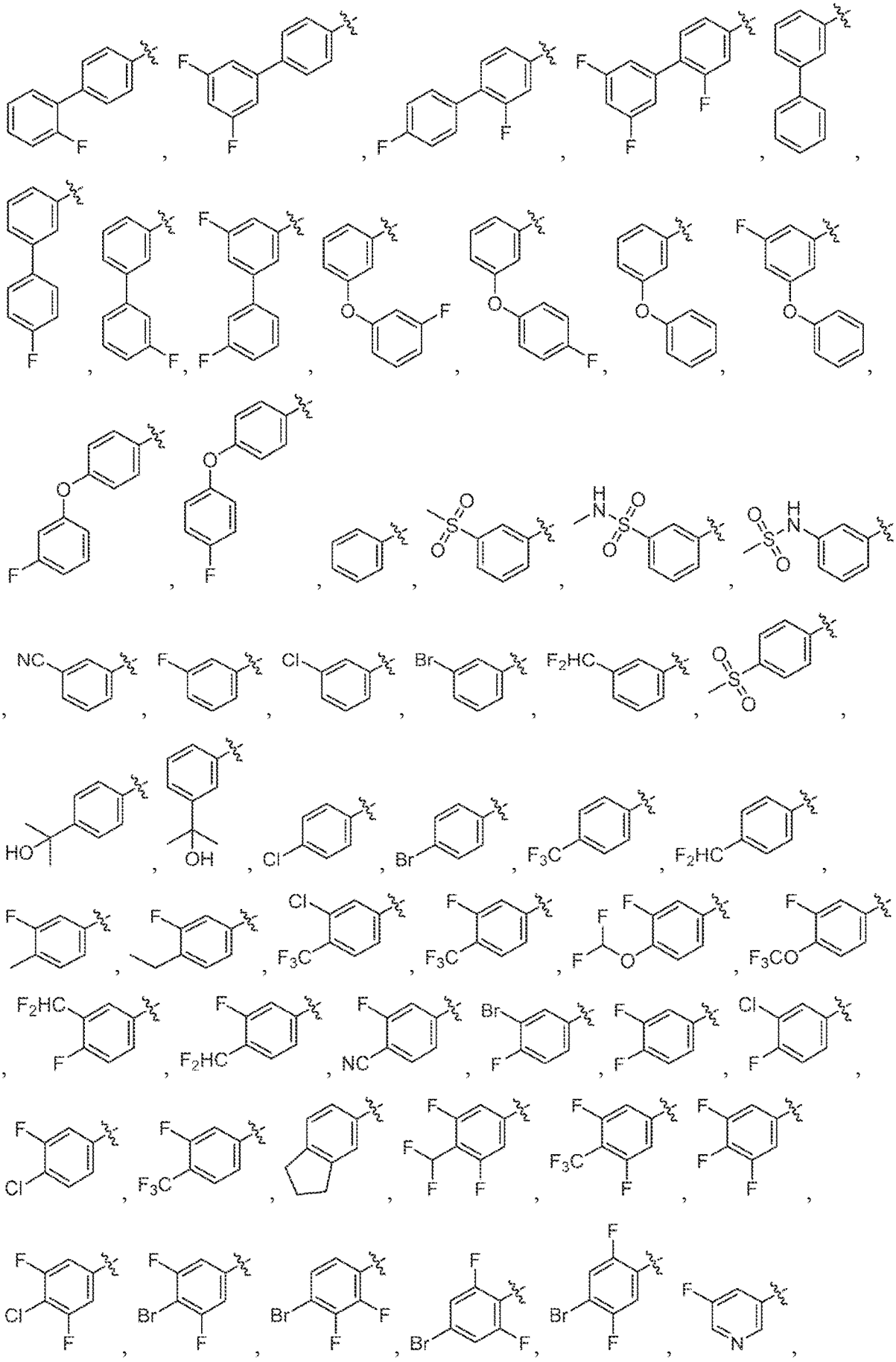
мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, галогена, циано (-CN), -OR^a, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -$C(=O)OR^a$, -$OC(=O)R^a$, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2NR^aR^a$, -$N(R^a)S(=O)_2R^a$, -$N(R^a)C(=O)R^a$, -$C(=O)NR^aR^a$ и -$N(R^a)(R^a)$, где каждый случай R^a независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или две R^a группы в комбинации с N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

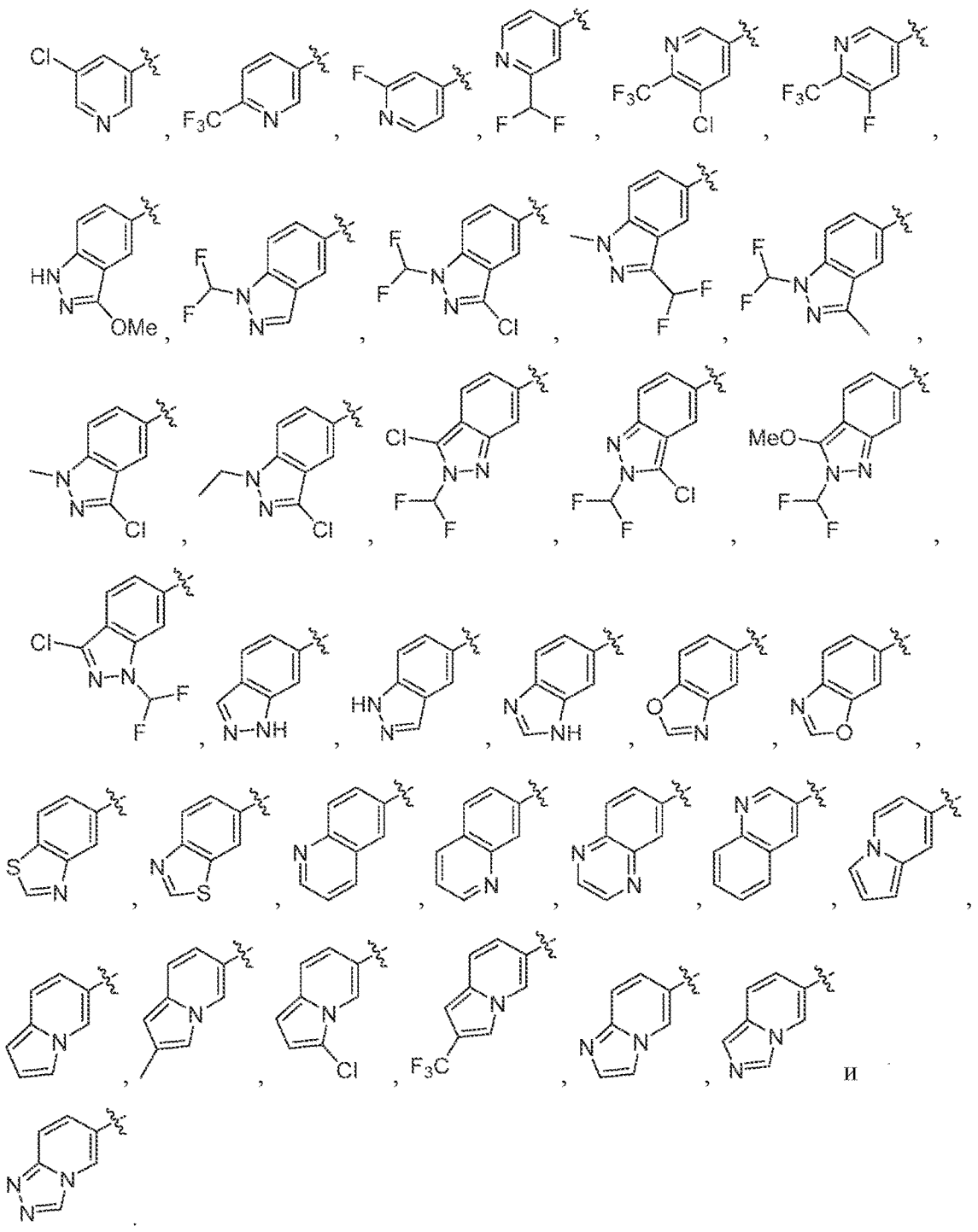
4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R^2 выбран из группы, состоящей из:









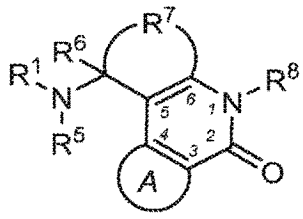
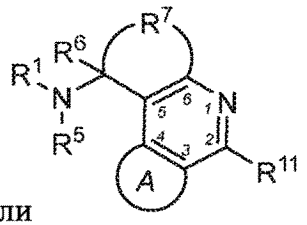


5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой H или метил.

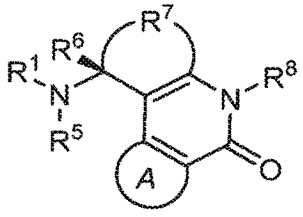
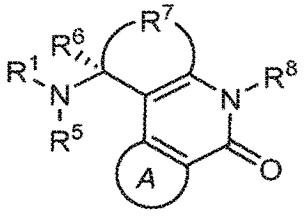
6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R^5 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, *н*-пропила, циклопропила, *н*-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, изопропилметила, $-(CH_2)_{2-6}OH$, $-(CH_2)_{2-6}O(C_1\text{-}C_6$ алкила), $^{13}CD_3$, необязательно замещенного бензила и необязательно замещенного фенила.

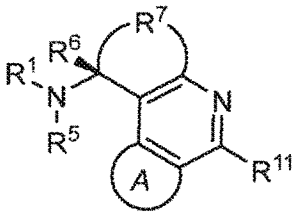
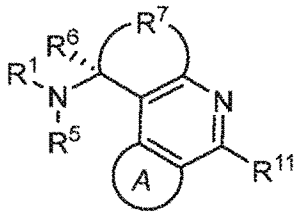
7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из H, D и CH_3.

8. Соединение по любому из пп.1-7, которое выбрано из группы, состоящей из:

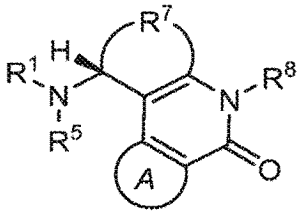
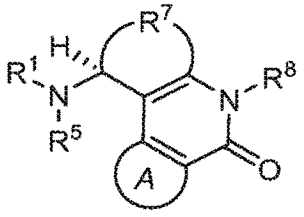

(Ia-1) или

(Ib-1).

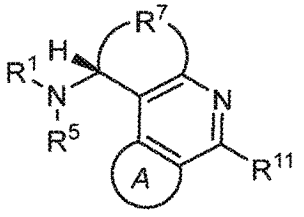
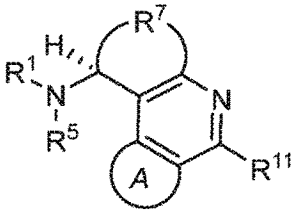
9. Соединение по любому из пп.1-8, которое выбрано из группы, состоящей из:


(Ia-2),

(Ia-3),

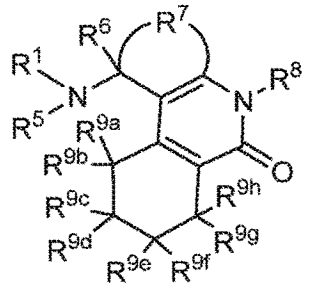

(Ib-2) и

(Ib-3).

10. Соединение по любому из пп.1-9, которое выбрано из группы, состоящей из:

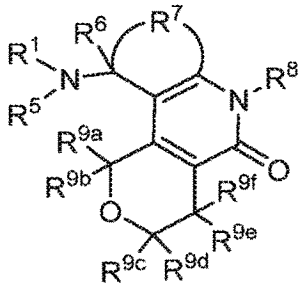

(Ia-4),

(Ia-5),


(Ib-4) и

(Ib-5).

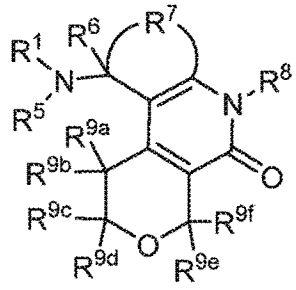
11. Соединение по любому из пп.1-10, которое выбрано из группы, состоящей из:



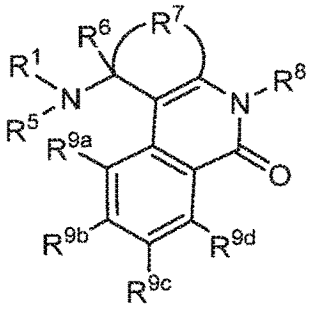
(Ia-6),



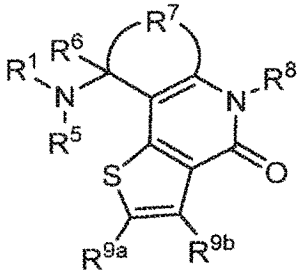
(Ia-7),



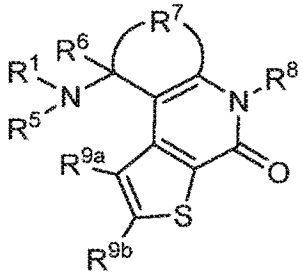
(Ia-8),



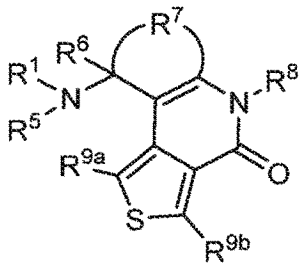
(Ia-9),



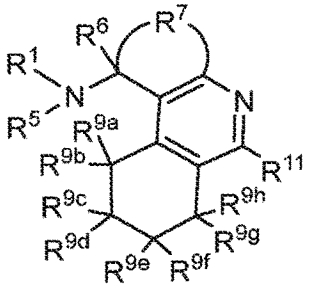
(Ia-10),



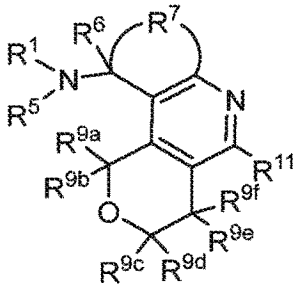
(Ia-11),



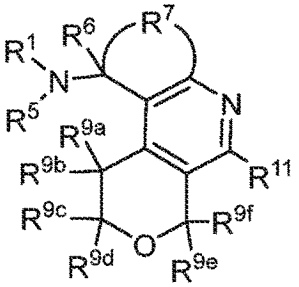
(Ia-12),



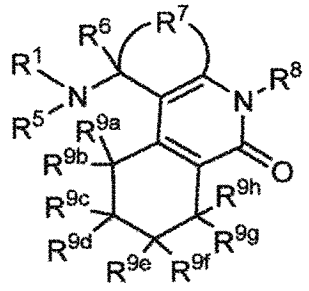
(Ib-6),



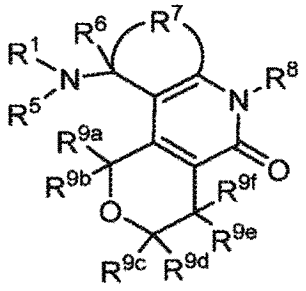
(Ib-7),



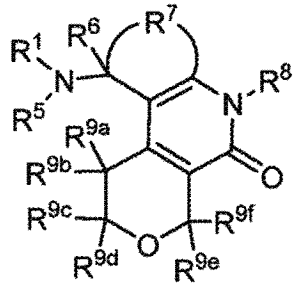
(Ib-8),



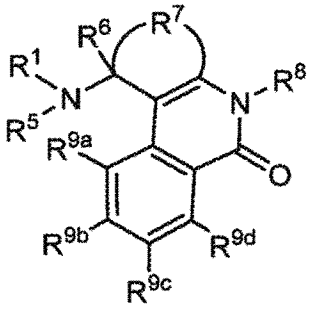
(Ia-6),



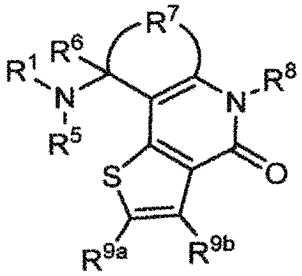
(Ia-7),



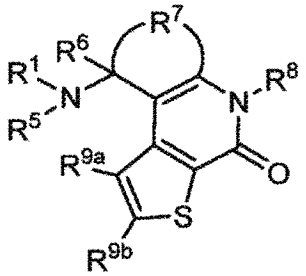
(Ia-8),



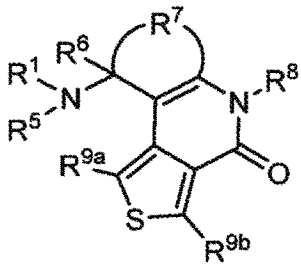
(Ia-9),



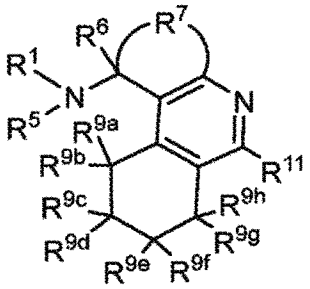
(Ia-10),



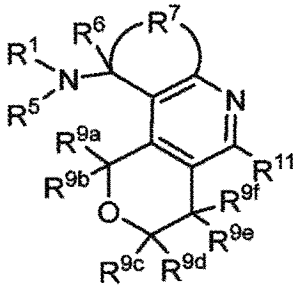
(Ia-11),



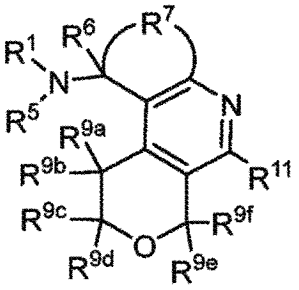
(Ia-12),



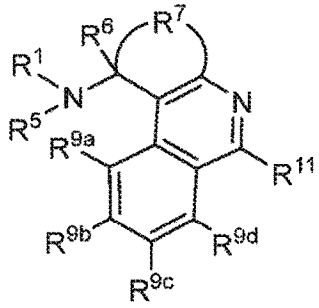
(Ib-6),



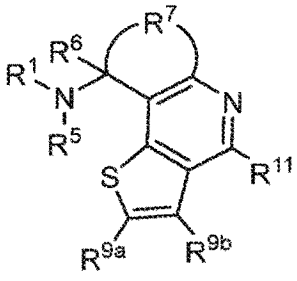
(Ib-7),



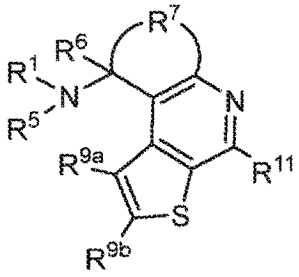
(Ib-8),



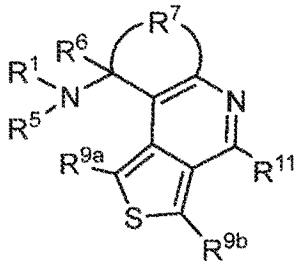
(Ib-9),



(Ib-10),



(Ib-11) и



(Ib-12).

12. Соединение по любому из пп.1-11, которое представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из:

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,3,3-триметилиндолин-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид;

N-(3-ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(3-ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид;

N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

3-фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

3-фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

N-(8-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид;

2-(3-хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид;

1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид;

4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

N-(8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил) фосфат;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид;

4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-(4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид;

2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид; и

2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-13C-d3)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

или его соль, сольват, пролекарство, изотопно меченое производное, стереоизомер или таутомер, или его любую смесь.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, которое представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из:

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(2R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-5-фтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-(2S)-карбоксамид;

(S)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(S)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(R)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(S)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метилиндолин-2-карбоксамид;

(R)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-7-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,5-дифтор-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-этилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1R)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2S)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2R)-карбоксамид;

N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-(1S)-ил)-N,3,3-триметилиндолин-(2S)-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-3-метил-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилпирроло[1,2-b]пиридазин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-7-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-6-карбоксамид;

(R)-N-(3-ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(3-ацетил-8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхинолин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилхиноксалин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4,5-трифтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(3-ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(3-ацетил-8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метилникотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилникотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-фтор-N-метилизоникотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N-метилбензамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-3-фенилпропанамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,4-дифтор-N-метилбензамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилпропанамид;N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метил-2-фенилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4,5,6-трифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-

фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метилбензамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4,5-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-

ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(S)-3-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3-фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-3-фтор-N-метил-N-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-

ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-3-фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-3-фтор-N-метил-N-(4-оксо-4,5,8,9-тетрагидро-6H-пирано[3,4-b]тиено[3,4-d]пиридин-9-ил)-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-N-(8-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8-циано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-4-(трифторметокси)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N,4-диметилбензамид;

2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2R)-гидрокси-N-метилацетамид;

2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(2S)-гидрокси-N-метилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метил-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(2R)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2R)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-

с]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2R)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2R)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-(3R)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(2S)-амино-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-(3S)-гидрокси-N-метилбутанамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(S)-3-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-этил-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)индолизин-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-3-оксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-

с]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-3,3-диоксидо-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-тиопирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметокси)-3-фтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-3-фтор-4-(трифторметил)бензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-3-фторбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-

фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-хлор-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-

(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-4-(дифторметил)-3,5-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-фенилакриламид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-

1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилтиофен-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-1-(трет-бутил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

(S)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(4-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-

пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

2-амино-2-(3-хлорфенил)-N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-

гидрокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-

фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)-1H-имидазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,2-дифенилацетамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-7-фтор-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-

(4-фторфенил)-N-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-5-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-метокси-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,5-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,6-дифтор-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-

метил-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(R)-2-(3-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(S)-2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(R)-2-(4-бромфенил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-

гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-1-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,4'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(4-фторфенил)-N-метилизоксазол-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-

5,6-дифтор-2-гидрокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,2-диметилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-фтор-N-метилбицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбоксамид;

(S)-N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(6-(2-аминоэтокси)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1-(тиофен-3-ил)азетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(R)-1-(4-бромтиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5'-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-

2,3',5'-трифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3',5-дифтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-феноксибензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(4-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(метилсульфонил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-

метил-3-(метилсульфонамидо)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-3-(метилсульфонил)бензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид;

(1S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1S,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1S,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1R,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(1R,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил изобутират;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-фтор-N-метил-5-феноксибензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3'-фтор-N-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-

метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-6-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2-(трифторметил)индолизин-6-карбоксамид;

(S)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метилизоникотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(5-(2-аминоэтил)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-

1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-3-(N-метилсульфамоил)бензамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4R)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S,4S)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4R)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R,4S)-8,9-дифтор-4-метокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,5-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-

метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-этил-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(1S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1S,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1S,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1R,4S)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(1R,4R)-1-(5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-4-ил 2-этилбутаноат;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-фуро[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-(метиламино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-фторфенокси)-N-метилбензамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-3-(3-

фторфенокси)-N-метилбензамид;

(S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-6-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-

1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(6-((2-аминоэтил)амино)-8,9-дифтор-1,4-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((R)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((R)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((S)-8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-4-(гидроксиметил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-7-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилфуро[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-

1-ил)-2-(дифторметил)-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(R)-3,4-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-фтор-N-метил-4-(метилсульфонамидо)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-метокси-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-бром-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2-(дифторметил)-3-метокси-N-метил-2H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-метокси-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(R)-1-(5-хлортиофен-3-ил)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-

с]изохинолин-1-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(S)-7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-7-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-7-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил) фосфат;

(R)-ди-трет-бутил ((2-((8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)(метил)карбамоил)-5,6-дифтор-1H-индол-1-ил)метил) фосфат;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-с]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-циано-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-

c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4-бром-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-7-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-6-карбоксамид;

(S)-4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-этил-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-циано-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-4-этил-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-

метил-5-(метилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-6-карбоксамид;

(S)-4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-4,6-дихлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1S,4S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1S,4R)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1R)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1R,4S)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

5,6-дифтор-N-метил-N-((1R,4R)-4,8,9-трифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-

ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-3-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-этил-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N,3-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-5-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-

метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-8-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-(дифторметил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-6-(трифторметил)никотинамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-3-(дифторметил)-N,1-диметил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-1-(дифторметил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-

метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-

ил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-циано-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-4,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-

ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-6-фтор-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

(R)-1-((4-бром-3-фторбензил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

2-хлор-N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S,R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S,S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

2-хлор-N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-

c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R,R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R,S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-5,6-дифтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N,4-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4-(дифторметил)-6-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

(R)-1-(((5,6-дифтор-1H-индол-2-ил)метил)(метил)амино)-8,9-дифтор-1,5-дигидро-

2H-пирано[3,4-c]изохинолин-6(4H)-он;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-6-карбоксамид;

(S)-2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-2-фтор-N-(8-фтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-2-фтор-N-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S, R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S, S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R, S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5-фтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-5,6-дифтор-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1R)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-((1S)-8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-

метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,R)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(S,S)-N-(8,9-дифтор-4-гидрокси-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофенантридин-1-ил)-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(R)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-8-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[c][1,7]нафтиридин-1-ил)-N-метилиндолизин-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил)-2,2-дифтор-N-метил-2-фенилацетамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-5,6-дифтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(R)-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-6-(дифторметил)-5-фтор-N-(метил-13C-d3)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-13C-d3)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид; и

(R)-2-хлор-N-(8,9-дифтор-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-2H-пирано[3,4-c]изохинолин-1-ил-1-d)-N-(метил-13C-d3)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксамид;

или его соль, сольват, пролекарство, изотопно меченое производное, стереоизомер или таутомер, или его любую смесь.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный агент, полезный для лечения, облегчения и/или профилактики инфекции, вызванной вирусом гепатита B.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что по меньшей мере один дополнительный агент содержит по меньшей мере один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы; ингибитора капсида; ингибитора образования кзкДНК; дестабилизатора РНК; олигомерного нуклеотида, таргетирующего геном HBV; иммуностимулятора; конъюгата GalNAc-миРНК, таргетирующего транскрипт гена HBV; и терапевтической вакцины.

17. Способ лечения, облегчения и/или профилактики инфекции вирусом гепатита B (HBV) у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-13 и/или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по любому из пп.14-16.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что субъект дополнительно инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

19. Способ по любому из пп.17-18, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение и/или композицию вводят субъекту в виде фармацевтически приемлемой композиции.

20. Способ по любому из пп.17-19, отличающийся тем, что субъекту дополнительно вводят по меньшей мере один дополнительный агент, полезный для лечения, облегчения и/или профилактики инфекции, вызванной вирусом гепатита B.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что по меньшей мере один дополнительный агент содержит по меньшей мере один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы; ингибитора капсида; ингибитора образования кзкДНК; дестабилизатора РНК; олигомерного нуклеотида, таргетирующего геном HBV; иммуностимулятора; конъюгата GalNAc-миРНК, таргетирующего транскрипт гена HBV; и терапевтической вакцины.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что иммуностимулятор представляет собой ингибитор контрольной точки.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1.

24. Способ по любому из пп.20-23, отличающийся тем, что субъекту совместно вводят по меньшей мере одно соединение и/или композицию и по меньшей мере один дополнительный агент.

25. Способ по любому из пп.20-24, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение и/или композиция и по меньшей мере один дополнительный агент составлены совместно.

26. Способ ингибирования экспрессии и/или функции вирусного капсида белка, прямо или косвенно, у субъекта, инфицированного вирусом гепатита B, отличающийся тем, что способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-13 и/или по меньшей мере одну фармацевтическую композицию по любому из пп.14-16.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что субъект дополнительно инфицирован вирусом гепатита D (HDV).

28. Способ по любому из пп.26-27, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение и/или композицию вводят субъекту в виде фармацевтически приемлемой композиции.

29. Способ по любому из пп.26-28, отличающийся тем, что субъекту дополнительно вводят по меньшей мере один дополнительный агент, полезный для лечения, облегчения и/или профилактики вирусной инфекции гепатита B.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что по меньшей мере один дополнительный агент содержит по меньшей мере один агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора обратной транскриптазы; ингибитора капсида; ингибитора образования кзкДНК; дестабилизатора РНК; олигомерного нуклеотида, таргетирующего геном HBV; иммуностимулятора; конъюгата GalNAc-миРНК, таргетирующего транскрипт гена HBV; и терапевтической вакцины.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что иммуностимулятор представляет собой ингибитор контрольной точки.

32. Способ по п.31, отличающийся тем, что ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1.

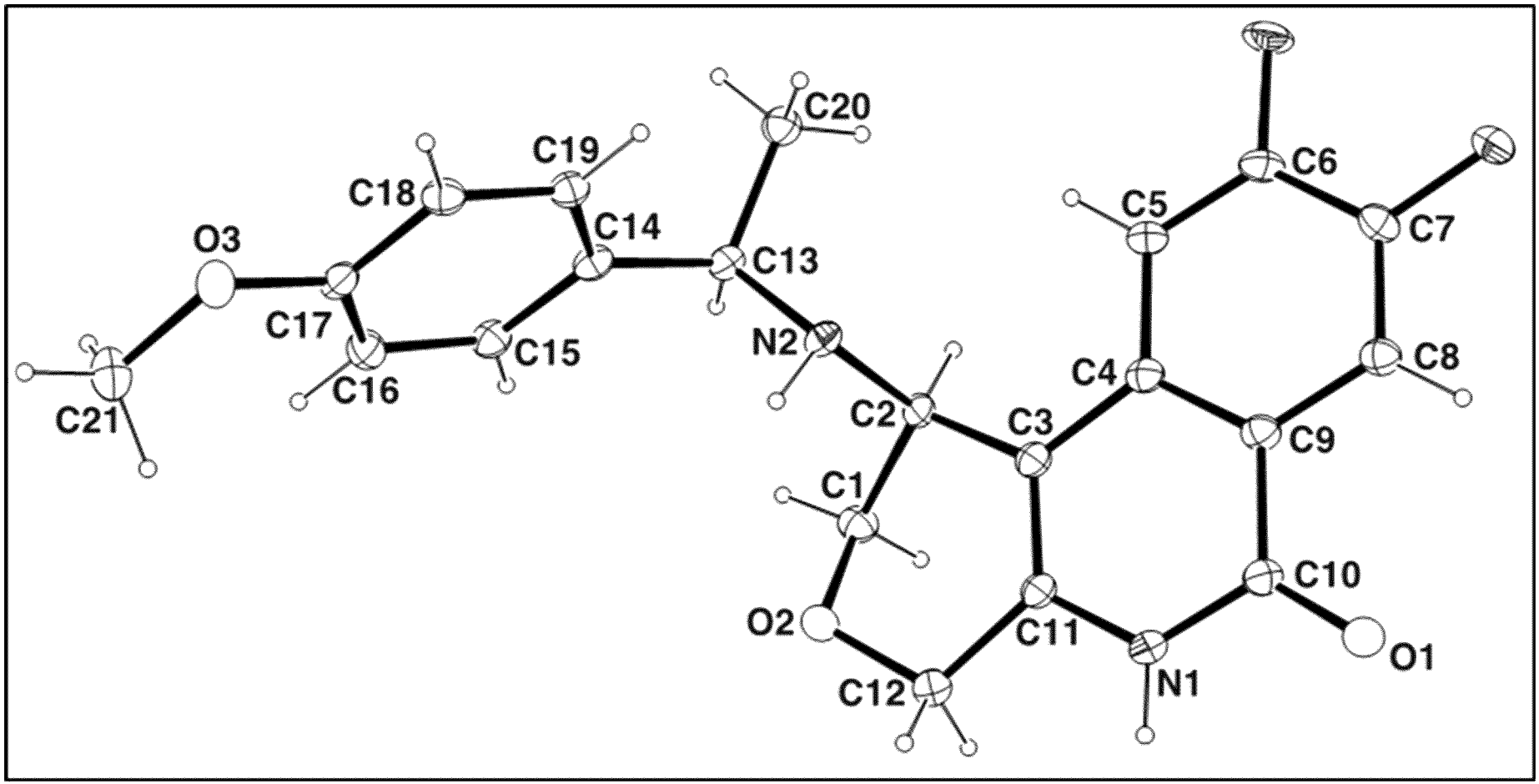
33. Способ по любому из пп.29-32, отличающийся тем, что субъекту совместно вводят по меньшей мере одно соединение и/или композицию и по меньшей мере один дополнительный агент.

34. Способ по любому из пп.29-33, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение и/или композиция и по меньшей мере один дополнительный агент составлены совместно.

35. Способ по любому из пп.17-34, отличающийся тем, что субъект представляет собой млекопитающее.

36. Способ по п.35, отличающийся тем, что млекопитающим является человек.

ФИГ.1


C20
C19
C18
C14
O3
C13
C5
C6
C7
C17
N2
C15
C8
C4
C16
C21
C2
C3
C9
C1
C10
O2
C11
O1
C12
N1

576348