



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108746** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

**A61P 35/00**

**A61K 31/495** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 401/10** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 413/10** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 217/24** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

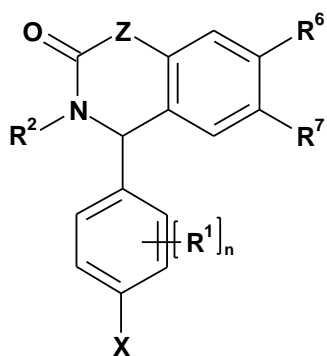
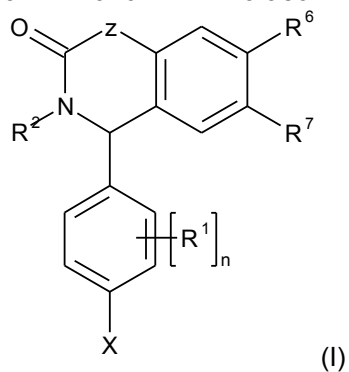
<p>(21) Номер заявки: <b>а 2012 07254</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>21.12.2010</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.06.2015</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/288,992, PCT/CN2010/078927</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>22.12.2009, 19.11.2010</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, CN</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.10.2012, Бюл.№ 20</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.06.2015, Бюл.№ 11</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>PCT/EP2010/070364, 21.12.2010</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Бергхаузен Йорг (DE/CH), Бушманн Нікола (DE/CH), Фуре Паскаль (FR/CH), Жесьє Франсуа (FR/CH), Герговіч Ліштван Джоанна (CA/CH), Хольцер Філіпп (CH), Якобі Едгар (BE/CH), Каллен Йорг (CH), Масуя Кейічі (JP/CH), Піссо Солдерманн Карол (FR/CH), Рен Хайся (CN), Штутц Стефан (CH)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2008/034039 A2 (NEXUSPHARMA INC [US]; WEBER LUTZ [DE]; KHAZAK VLADIMIR [US]; ROSS GUNT), 20.03.2008 WO 03/095625 A2 (DIMENSIONAL PHARM INC [US]; KOBLISH HOLLY K [US]; MANTHEY CARL L [US]), 20.11.2003</b></p>
--	---

**(54) ЗАМІЩЕНІ ІЗОХІНОЛІНОНИ ТА ХІНАЗОЛІНОНИ**

(57) Реферат:

**UA 108746 C2**

Даний винахід стосується заміщених азотовмісних біциклічних гетероциклів формули (I), у якій Z позначає  $\text{CH}_2$  або  $\text{N-R}^4$  та X,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  та n є такими, як визначено у описі. Такі сполуки є придатними для лікування порушення або захворювання, яке опосередковується активністю MDM2 та/або MDM4 або їх варіантів.



## Введення

Даний винахід відноситься до заміщених азотовмісних біциклічних гетероциклів, здатних інгібувати взаємодію між p53 або його варіантами та MDM2 та/або MDM4 або їх варіантами відповідно, переважно зв'язування з MDM2 та/або MDM4 або їх варіантами, до способу одержання таких сполук, до фармацевтичних препаратів, що містять такі сполуки, до застосування та способів застосування таких сполук для лікування (включаючи терапію та/або профілактику) та/або до споріднених об'єктів, зазначених нижче. P53 означає всі гени та/або білки, що кодуються ними, які мають назви TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63. MDM2 означає всі гени та/або білки, що кодуються ними, які мають назви MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2. MDM4 означає всі гени та/або білки, що кодуються ними, які мають назви MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX.

Відомо, що білок p53 є пухлинним супресорним білком, який сприяє регулюванню цілісності клітин та попереджає проліферацію стійко пошкоджених клітин шляхом ініціювання, поряд з іншими відповідями, зупинки росту або апоптозу (контрольована загибель клітин). P53 впливає завдяки тому, що він є фактором транскрипції, здатним регулювати ряд генів, які регулюють, наприклад, клітинний цикл та апоптоз. Тому p53 є важливим інгібітором клітинного циклу. Така активність ефективно контролюється за допомогою MDM2, важливого негативного регулятора супресору пухлини p53. "MDM2" (аббревіатура утворена з онкогену "murine double minute 2") означає назву гену, а також білок, що кодується цим геном. Білок MDM2 діє і як E3 убіквітинлігаза, яка розпізнає N-кінцевий трансактивуючий домен (ТАД) супресору пухлини p53 та таким чином опосередковує залежне від убіквітину розкладання p53, та як інгібітор транскрипційної активації p53.

Вихідний онкоген мишей, який кодує білок MDM2, спочатку клонували із зміненої лінії клітин мишей. Людський гомолог цього білку був ідентифікований пізніше та іноді він також називається HDM2 (аббревіатура від "human double minute 2"). Як додаткове підтвердження ролі MDM2, як онкогену, показано, що при деяких типах пухлин людини та проліферативних захворювань спостерігається підвищення вмісту MDM2, включаючи, зокрема, саркоми м'яких тканин, рак кістки, наприклад, остеосаркоми, пухлини молочної залози, рак сечового міхура, синдром Лі-Фраумені, пухлину головного мозку, рабдоміосаркому та адренкортикальну карциному та т.п. Іншим білком, що належить до сімейства MDM2, є MDM4, також відомий, як MDMX.

Таким чином, порушення регуляції відношення MDM2/p53, наприклад, внаслідок мутацій, поліморфізму або молекулярних дефектів в уражених клітинах, може виявлятися при багатьох проліферативних захворюваннях. Внаслідок зазначених впливів MDM2, він здатний інгібувати активність пухлинного супресорного білку p53, що приводить до втрати p53 його активності, як супресору пухлини, та інгібування механізмів регуляції, які перешкоджають неконтрольованій проліферації клітин. Внаслідок цього може відбуватися неконтрольована проліферація, що приводить до утворення пухлин, лейкозів або інших проліферативних захворювань.

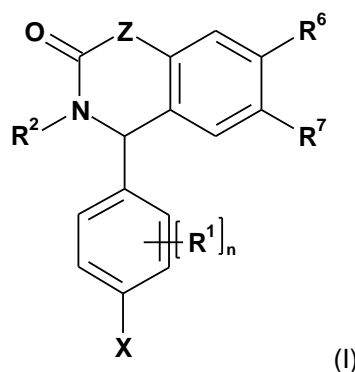
Таким чином, необхідні нові лікарські засоби, які здатні перешкоджати взаємодії між p53 та MDM2 або, переважно, їх онкогенними варіантами та таким чином дозволяти p53 робити сприятливий вплив на неконтрольований ріст пухлини, дозволяючи йому, наприклад, накопичуватися, зупиняти клітинний цикл та/або викликати апоптоз ушкоджених клітин.

## Короткий опис суті винаходу

Згідно винаходу було встановлено, що сполуки нового класу заміщених азотовмісних біциклічних гетероциклів є активними інгібіторами взаємодії MDM2/p53 (цей термін при використанні в даному винаході включає взаємодію MDM2/p53 та/або взаємодію MDM4/p53, переважно взаємодію Hdm2/p53 та/або Hdm4/p53) та таким чином відповідні сполуки являють собою нову групу сполук, які застосовні для лікування ряду порушень, таких як проліферативні захворювання. Тому даний винахід відноситься до цих сполук, як лікарських засобів, а також до інших варіантів здійснення, зазначених вище та нижче.

## Детальний опис винаходу

Першим об'єктом даного винаходу є сполука формули (I) та/або її таутомер та/або N-оксид та/або фармацевтично прийнятна сіль та/або сольват,



у якій

Z позначає CH<sub>2</sub> або N-R<sup>4</sup>;

X позначає галоген;

R<sup>4</sup> вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, R'O-, (R'')<sub>2</sub>N-;

R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: R'O-, (R'')<sub>2</sub>N-;

кожен R'' незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкеніл-, галоген-

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкеніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-, гетероцикліл-, арил-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, арилкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, арилкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідроксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, амінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, арилкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-

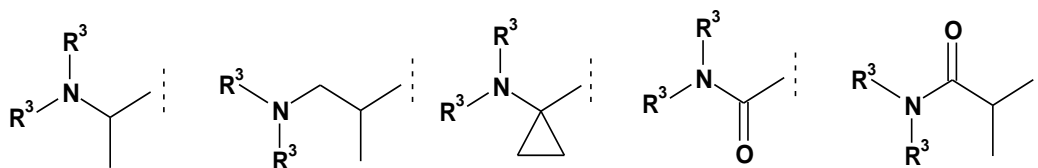
де арил, гетероцикліл та C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу;

кожен R' незалежно вибраний з групи, яка включає: галоген-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкеніл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, аміно-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-, амінокарбоніламіно-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніламіно-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніламіно-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-, амінокарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: (A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, та зазначений феніл, 2-піридил або 3-піридил є заміщеним в пара-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону) групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, у якій Y відсутній (зв'язок), або

(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з



та зазначений феніл, 2-піридил або 3-піридил необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1-C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1-C_7$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1-C_7$ -алкокси-, гідрокси- $C_1-C_7$ -алкіл-;

або

5 (В) феніл, 2-піридил або 3-піридил, та зазначений феніл, 2-піридил або 3-піридил є заміщеним в пара-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону) замісником, вибраним з групи, яка включає: ціано-, галоген-, нітро-,  $C_1-C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1-C_7$ -алкіл-, гідрокси- $C_1-C_7$ -алкіл-, гідроксикарбоніл-,  $C_1-C_7$ -алкоксикарбоніл-,  $C_1-C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_1-C_7$ -алкокси-, (приєднаний через атом С)-гетероцикліл-,

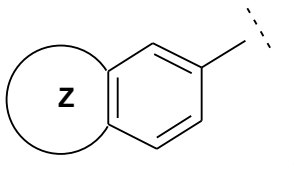
10 де (приєднаний через атом С)-гетероцикліл є незаміщеним або містить 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає:  $C_1-C_7$ -алкіл, галоген- $C_1-C_7$ -алкіл, галоген, гідроксигрупу,  $C_1-C_7$ -алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу;

та де зазначений феніл, 2-піридил та 3-піридил необов'язково містять 1-2 додаткові замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1-C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1-C_7$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1-C_7$ -алкокси-, (приєднаний через атом С або атом N)гетероцикліл-  $C_1-C_4$ -алкіл- та гідрокси- $C_1-C_7$ -алкіл-;

або

20 (С) феніл, заміщений в орто-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону) групою  $R^3O$ - та який містить в пара- або мета-положенні замісник, вибраний з групи, що включає метил, хлор,  $C_1-C_7$ -алкілкарбоніл- або  $C_1-C_7$ -алкоксикарбоніл-;

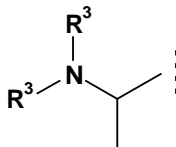
(D) (приєднаний через атом С)-гетероцикл, вибраний з



25 де Z позначає 4-6-членне гетероциклічне кільце, анельоване з фенілом в пара- та мета-положенні, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, яке необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1-C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1-C_7$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1-C_7$ -алкокси-, гідрокси- $C_1-C_7$ -алкіл-;

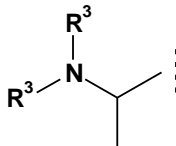
(E) піразин-2-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений в положенні 5 групою:

30



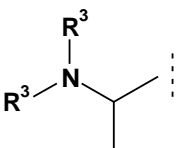
(F) піридазин-3-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений в положенні 6 групою:

35



або

40 (G) піримідин-2-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений в положенні 5 групою:



де кожен  $R^3$  незалежно вибраний з групи, яка включає: Н-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідрокси- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-, аміно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $R^5O$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $R^5O$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ -( $C_1$ - $C_7$ -алкіл)- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ -(гідрокси- $C_1$ - $C_7$ -алкіл)- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $CO$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідроксикарбоніл- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $(R^5)_2N$ -карбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ -карбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, арил- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гетероцикліл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, арилкарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гетероцикліл-, арил-

де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-,  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіноссульфоніл-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіноссульфоніл-, амінокарбоніл-,  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-, оксо=

або

два  $R^3$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з  $N$ ,  $O$  або  $S$ , зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, гідрокси- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, оксо=, гідрокси-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси-, аміно-,  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-, гідроксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-,  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-, гетероцикліл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніламіно-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-;

та

кожен  $R^5$  незалежно вибраний з групи, яка включає: Н-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідрокси- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-,  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіноссульфоніл-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіноссульфоніл-, гетероциклілкарбоніл-, амінокарбоніл-,  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-, гідрокси- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-, або

два  $R^5$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- або 9-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1, 2, 3 або 4 додаткові гетероатоми, вибрані з  $N$ ,  $O$  або  $S$ , зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, оксо=,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-, гідрокси- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-;

за умови, що якщо  $Z$  позначає  $CH_2$ ,  $n$  дорівнює 0 або 1 та  $R^1$ , якщо він міститься, позначає орто-хлор, а  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: пара- $C_1$ - $C_3$ -алкілфеніл-, пара-(галоген- $C_1$ - $C_3$ -алкіл)феніл-, пара- $C_1$ - $C_3$ -алкоксифеніл-, пара-галогенфеніл-, пара-нітрофеніл-, пара-( $C_1$ - $C_3$ -алкоксикарбоніл)феніл-, пара-(гідроксикарбоніл)феніл-, де феніл необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, незалежно вибрані галогену та метилу, тоді  $R^6$  та  $R^7$  не обидва позначають етоксигрупу або метоксигрупу.

Якщо зазначено сполука або сполуки формули (I), це також додатково включає  $N$ -оксиди таких сполук, їх таутомери та/або їх (переважно фармацевтично прийнятні) солі.

Для пояснення даного опису використовуються зазначені нижче визначення та коли це є підходящим, терміни, що використовуються у однині, включають множину, та навпаки.

При використанні в даному винаході "формула (I)" також означає "формулу I". Ці терміни використовуються взаємозамінним чином.

При використанні в даному винаході термін "алкіл" означає повністю насичений розгалужений, включаючи який містить одно або декілька розгалужень, або нерозгалужений вуглеводневий фрагмент, який містить до 20 атомів вуглецю. Якщо не зазначене інше, алкіл означає вуглеводневий фрагмент, який містить від 1 до 16 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю, від 1 до 7 атомів вуглецю, або від 1 до 4 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають, але не обмежуються тільки ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-

диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил та т.п. Звичайно, алкільні групи містять 1-7, більше переважно 1-4 атомів вуглецю.

При використанні в даному винаході термін "алкеніл" означає розгалужений, включаючи такий, який містить одне або декілька розгалужень, або нерозгалужений вуглеводневий фрагмент, який містить до 20 атомів вуглецю, який містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Якщо не зазначене інше, алкеніл означає вуглеводневий фрагмент, який містить від 2 до 16 атомів вуглецю, від 2 до 10 атомів вуглецю, від 2 до 7 атомів вуглецю, або від 2 до 4 атомів вуглецю. Типові приклади алкенілу включають, але не обмежуються тільки ними, етеніл, пропеніл, пропенілен, аліл та 1,4-бутадієніл.

При використанні в даному винаході термін "галогеналкіл" означає алкіл, визначений в даному винаході, заміщений однією або більшою кількістю галогенідних груп, визначених в даному винаході. Галогеналкіл може являти собою моногалогеналкіл, дигалогеналкіл або полігалогеналкіл, включаючи пергалогеналкіл. Моногалогеналкіл може містити у алкільній групі один атом йоду, бром, хлору або фтору. Дигалогеналкільні та полігалогеналкільні групи можуть містити у алкільній групі два або більше однакових атомів галогенів або являти собою комбінацію різних галогенідних груп з алкілом. Звичайно полігалогеналкіл містить до 12, або 10 або 8, або 6, або 4, або 3, або 2 галогенідні групи. Необмежуючі приклади галогеналкілів включають фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил та дихлорпропіл. Пергалогеналкіл означає алкіл, у якому всі атоми водню замінені на атоми галогенів.

При використанні в даному винаході, якщо не зазначене інше, термін "гідроксиалкіл" або "гідроксиетил", "гідроксипропіл" та т.п. означає алкіл, визначений вище, який заміщений однією або більшою кількістю, переважно однією, гідроксигрупою.

При використанні в даному винаході термін "галоген" означає йод, бром, хлор або фтор. Х галоген переважно означає хлор або бром, більш переважно хлор. (В) галоген, як замісник фенілу, 2-піридилу або 3-піридилу переважно означає йод.

При використанні в даному винаході термін "алкоксигрупа" означає алкіл-О-, де алкіл визначений вище в даному винаході. Типові приклади алкоксигруп включають, але не обмежуються тільки ними, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, 2-пропоксигрупу, бутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, пентилоксигрупу, гексилоксигрупу, циклопропілокси-, циклогексилокси- та т.п. Звичайно алкоксигрупи містять 1-7, більш переважно 1-4 атоми вуглецю.

При використанні в даному винаході термін "циклоалкіл" означає насичений або частково насичений моноциклічний, конденсований поліциклічний або спірановий поліциклічний карбоцикл, який містить від 3 до 12 атомів вуглецю. Якщо не зазначене інше, циклоалкіл означає циклічні вуглеводневі групи, які містять від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю, або від 3 до 7 кільцевих атомів вуглецю. Термін "циклоалкіл" виключає "арил". Типові моноциклічні вуглеводневі групи включають, але не обмежуються тільки ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил та циклогексеніл. Типові біциклічні вуглеводневі групи включають октагідроінділ, декагідронафтил, біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.1]гептеніл, 6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил. Типові трициклічні вуглеводневі групи включають адамантил. При використанні в даному винаході термін "циклоалкіл" переважно означає циклопропіл, циклопентил або циклогексил.

Термін "арил" означає ароматичну вуглеводневу групу, яка містить у кільцевому фрагменті 6-20 атомів вуглецю. Звичайно арил являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний арил, який містить 6-20 атомів вуглецю. Крім того, термін "арил" при використанні в даному винаході означає ароматичний замісник, який може бути одиночним ароматичним кільцем або декількома ароматичними кільцями, які сконденсовані одне з іншим. Необмежуючі приклади включають феніл або нафтил. При використанні в даному винаході термін "арил" переважно означає феніл.

При використанні в даному винаході термін "гетероцикліл" або "гетероциклічний" означає ненасичене (що містить у кільці (кільцях) найбільшу можливу кількість спряжених подвійних зв'язків, у такому випадку він також називається гетероарилом), насичене (у такому випадку він також називається насиченим гетероциклілом) або частково насичене кільце або кільцеву систему, наприклад, 4-, 5-, 6- або 7-членну моноциклічну, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- або 12-членну біциклічну або 10-, 11-, 12-, 13-, 14- або 15-членну трициклічну кільцеву систему, та містить щонайменше 1 гетероатом, вибраний з N, O та S, де N та S також необов'язково можуть бути окиснені до різних станів окиснення. Гетероциклічна група може бути приєднана через

гетероатом або атом вуглецю. Гетероцикліл може включати конденсовані або місткові кільця, а також спіроциклічні кільця.

В одному варіанті здійснення даного винаходу гетероцикліл означає ненасичене, насичене або частково насичене кільце або кільцеву систему, яка містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 кільцевих атомів та яка містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O та S, де N та S також необов'язково можуть бути окиснені та де, якщо не зазначене інше, гетероциклічна група може бути приєднана через гетероатом або атом вуглецю. У одному варіанті здійснення гетероцикліл може містити 1, 2, 3 або 4 атоми N, та/або 1 атом S та/або 1 атом O.

Приклади гетероциклів включають оксираніл, азиридиніл, азиридициніл, 1,2-оксатіоланіл, тієніл, фураніл, тетрагідрофурил, піраніл, тіопіраніл, тіантреніл, ізобензофураніл, бензофураніл, бензоізоксазоліл, хроменіл, 2H-піроліл, піроліл, піролініл, піролідініл, імідазоліл, імідазолідиніл, бензімідазоліл, піразоліл, піразиніл, піразолідиніл, тіазоліл, ізотіазоліл, дитіазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піперидиніл, піперазиніл, піридазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, індолізиніл, азепаніл, діазепаніл, переважно 1,4-діазепаніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензімідазоліл, кумарил, триазоліл, тетразоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, ізохіноліл, ізохіноліл, тетрагідрохіноліл, тетрагідрізохіноліл, декагідрохіноліл, октагідрізохіноліл, дибензофураніл, бензотіофеніл, дибензотіофеніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксаліл (= хіноксалініл), хіназолініл, хіназолініл, циннолініл, птеридиніл, карбазоліл, бета-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, перимідиніл, фенантролініл, фуразаніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, хроменіл, ізохроменіл, хроманіл, бензо[1,3]діоксол-5-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, тіохроменіл та ізотіохроменіл.

Як R<sup>1</sup> термін "гетероцикліл-" переважно означає 5-членні моноциклічні ненасичені, частково насичені або насичені кільцеві системи. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, піридил, імідазолідиніл, піролідініл, піримідиніл, піперазиніл, піперидиніл, тіоморфолініл та морфолініл.

Як (B) термін "(приєднаний через атом C)-гетероцикліл-" переважно означає 5-6-членні моноциклічні ненасичені або частково насичені кільцеві системи. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, піразоліл, імідазол, триазол та тетразол.

Як (D) термін "(приєднаний через атом C)-гетероцикліл-" переважно означає 9-11-членні біциклічні ненасичені або частково насичені кільцеві системи. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, індазоліл, індоліл, бензоізоксазоліл, бензофураніл та бензотіофеніл.

Як R<sup>2</sup> термін "гетероцикліл-" переважно означає 5-6-членні моноциклічні ненасичені, частково насичені або насичені кільцеві системи. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, піридил, піримідиніл, піперазиніл, піперидиніл, піролідініл, імідазоліл, імідазолідиніл, фураніл, тетразоліл, тетрагідрофураніл, тієніл, оксазоліл, тіоморфолініл та морфолініл.

Як R<sup>3</sup>, коли два R<sup>3</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, термін "гетероцикліл-" переважно означає 4-, 5- або 6-членні моноциклічні ненасичені, частково насичені або насичені кільцеві системи. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, азетидиніл, піразоліл, піперазиніл, піперидиніл, піролідініл, імідазолідиніл, імідазоліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, оксазоліл, тіоморфолініл та морфолініл.

Як R<sup>4</sup>, коли два R<sup>4</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, термін "гетероцикліл-" переважно означає 5-, 6- або 7-членні моноциклічні частково насичені або насичені кільцеві системи. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, піролідініл, піперидиніл, піролідініл, імідазолідиніл, тіоморфолініл, морфолініл та діазепаніл.

При використанні в даному винаході термін "оксигрупа" означає зв'язуючу групу -O-.

При використанні в даному винаході всі замісники описані таким чином, щоб був зазначений порядок функціональних груп, з яких вони складаються. Функціональні групи визначені вище в даному винаході. Положення приєднання, в залежності від структури зазначено знаком дефіса (-) або знаком рівності (=), де знак рівності вказує на подвійний зв'язок, якщо це є підходящим.

"Приєднаний через атом C" означає приєднаний через атом вуглецю, наприклад (приєднаний через атом C)-гетероцикліл-.

"Приєднаний через атом N" означає приєднаний через атом азоту, наприклад, (приєднаний через атом N)-гетероцикліл-.

Якщо в даному винаході не указано інше, тоді \* вказує положення приєднання.

При використанні в даному винаході термін "захищена гідрокси-група" означає функціональну гідроксигрупу, яка містить "захисну групу". В обсязі даного опису тільки група, що легко видаляється, яка не є компонентом конкретних кінцевих шуканих сполук, запропонованих

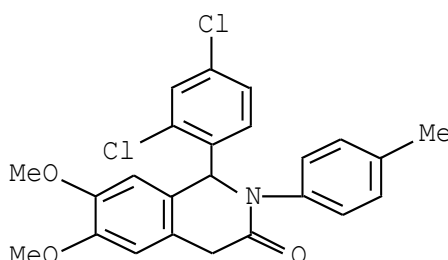


в даному винаході, називається "захисною групою", якщо з контексту не випливає інше; наприклад, захисна група може бути частиною сполуки формули (I), якщо це вказано спеціально. Захист функціональних груп такими захисними групами, самі захисні групи та реакції для їх відщеплення описані, наприклад, в стандартних довідниках, таких як J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в публікації T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, в публікації "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в публікації "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в публікації H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, та в публікації Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Характеристикою захисних груп є те, що їх можна видалити легко (тобто без протікання небажаних вторинних реакцій), наприклад, шляхом сольолізу, відновлення, фотолізу або, альтернативно, за фізіологічних умов (наприклад, шляхом ферментативного відщеплення).

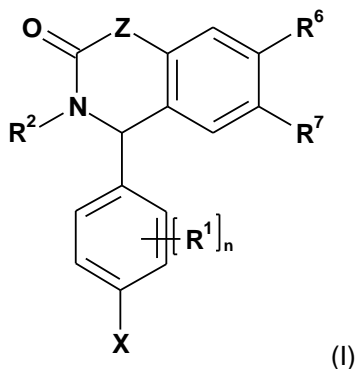
Термін "та/або його N-оксид, його таутомер та/або його (переважно фармацевтично прийнятна) сіль" переважно означає, що сполука формули (I) може знаходитися в чистому вигляді або у суміші з її N-оксидом, у вигляді таутомеру (наприклад, внаслідок таутомерії кетон-енол, лактам-лактим, амід-імідинова кислота або енамін-імін) або у вигляді суміші з її таутомером (наприклад, внаслідок протікання еквівалентних реакцій), або у вигляді солі сполуки формули (I) та/або у будь-якій з цих форм, або у вигляді суміші двох або більшої кількості таких форм.

В даному винаході описані різні варіанти здійснення. Слід розуміти, що характеристики, зазначені для кожного варіанту здійснення, можна об'єднати з іншими зазначеними характеристиками та отримати інші варіанти здійснення.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), описаної у даному винаході, за умови, що сполука формули (I) не являє собою:



У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її таутомеру та/або N-оксиду та/або фармацевтично прийнятної солі та/або сольову,



у якій

Z позначає  $\text{CH}_2$  або  $\text{N-R}^4$ ;

X позначає галоген;

$\text{R}^4$  вибраний з групи, яка включає: H-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл-;

$R^6$  незалежно вибраний з групи, яка включає: H-,  $R'O$ -,  $(R'')_2N$ -;

$R^7$  незалежно вибраний з групи, яка включає:  $R'O$ -,  $(R'')_2N$ -;

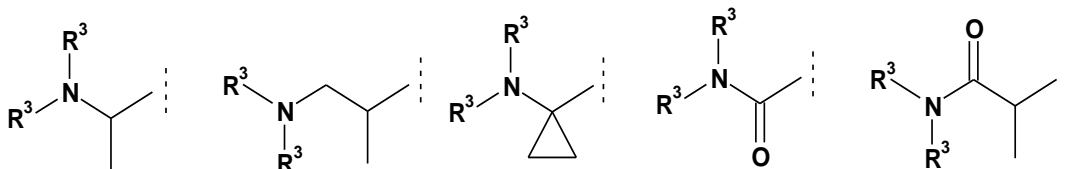
кожен  $R''$  незалежно вибраний з групи, яка включає: H- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкеніл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкеніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-, гетероцикліл-, арил-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, аміно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гетероцикліл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, арил- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, аміно- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілкарбоніл-, гетероцикліл- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, арил- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, арилкарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, аміно- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гетероциклілкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, арилкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл, галоген, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу;

кожен  $R^1$  незалежно вибраний з групи, яка включає: галоген-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкеніл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, аміно-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно-, амінокарбоніламіно-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніламіно-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніламіно-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніламіно-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, аміно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-;

п дорівнює 0, 1 або 2;

$R^2$  вибраний з групи, яка включає: (A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні групою  $(R^3)_2N-Y$ -, де Y відсутній (зв'язок), або

$(R^3)_2N-Y$ - вибраний з



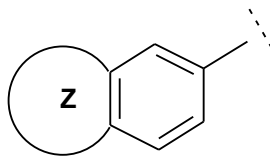
та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-;

або (B) феніл, 2-піридил або 3-піридил, що містять у пара-положенні замісник, вибраний з групи, що включає: ціано-, галоген-, нітро-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідроксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, (приєднаний через атом C)-гетероцикліл-, де (приєднаний через атом C)-гетероцикліл є незаміщеним або містить 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл, галоген, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу; та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, (приєднаний через атом C або атом N)гетероцикліл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-;

або

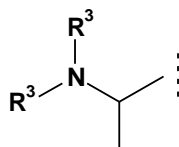
(C) феніл, заміщений у орто-положенні групою  $R^3O$ - та який містить у пара- або мета-положенні замісник, вибраний з групи, що включає метил, хлор,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл- або  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніл-;

(D) (приєднаний через атом C)-гетероцикл, вибраний з



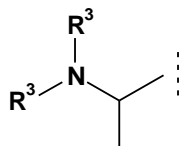
5 де Z позначає 4-6-членне гетероциклічне кільце, анельоване з фенілом в пара- та мета-положенні, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, яке необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-;

(E) піразин-2-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 5 групою:



10

(F) піридазин-3-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 6 групою:

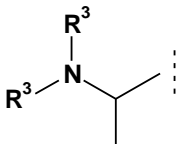


15

або

(G) піримідин-2-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 5 групою:

20



25

30

35

40

де кожен R<sup>3</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, N-, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, R<sup>5</sup>O-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-, R<sup>5</sup>O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-(гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-CO-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гідроксикарбоніл-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, амінокарбоніл-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гетероциклі-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклікарбоніл-, арилкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гетероциклі-, арил-, де арил, гетероциклі та C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніл-, аміносульфоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіносульфоніл-, N-, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіносульфоніл-, амінокарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, N-, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, оксо=, або

два R<sup>3</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1, 2, 3 або 4 додаткові гетероатоми N, та що необов'язково містить атом O та/або атом S, де зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, гідрокси-

С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, оксо-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, аміно-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-, гідроксикарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілсульфоніл-, гетероцикліл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-;

та

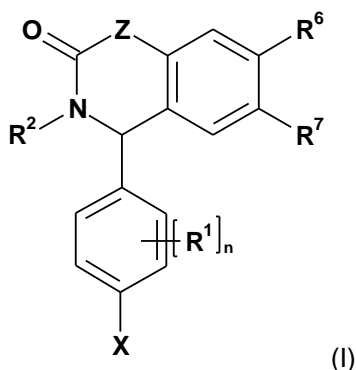
кожен R<sup>5</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, амінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілсульфоніл-, аміносурьфоніл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіносурьфоніл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіносурьфоніл-, гетероциклілкарбоніл-, амінокарбоніл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксикарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-, гідрокси-С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-

або

два R<sup>5</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1, 2, 3 або 4 додаткові гетероатоми N та/або що необов'язково містить атом O та/або атом S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає: С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, оксо-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілсульфоніл, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл;

за умови, що якщо Z позначає CH<sub>2</sub>, n дорівнює 0 або 1 та R<sup>1</sup>, якщо він міститься, позначає орто-хлор, а R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: пара-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкілфеніл-, пара-(галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл)феніл-, пара-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкоксифеніл-, пара-галогенфеніл-, пара-нітрофеніл-, пара-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкоксикарбоніл)феніл-, пара-(гідроксикарбоніл)феніл-, де феніл необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, незалежно вибрані з галогену та метилу, тоді R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> не обидва позначають етоксигрупу або метоксигрупу.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її таутомеру та/або N-оксиду та/або фармацевтично прийнятної солі та/або сольову,



(I)

у якій

Z позначає CH<sub>2</sub> або N-R<sup>4</sup>;

X позначає галоген;

R<sup>4</sup> вибраний з групи, яка включає: H-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-;

R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, R'O-, (R'')<sub>2</sub>N-;

R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: R'O-, (R'')<sub>2</sub>N-;

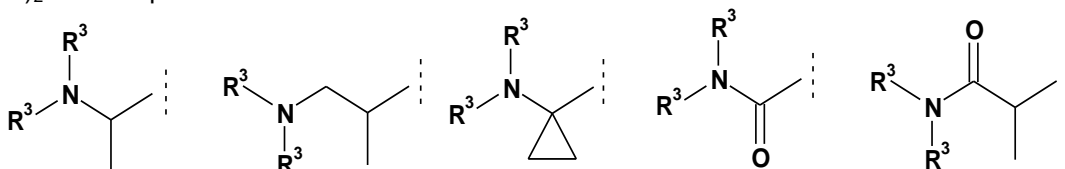
R'' вибраний з групи, яка включає: H-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкеніл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкеніл-, С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-, гетероцикліл-, арил-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, аміно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, арилкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-

циклоалкілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, арилкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, карбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гідроксикарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, амінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, арилкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, де арил, гетероцикліл та С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл, галоген, гідроксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу;

R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка включає: галоген-, ціано-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкеніл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкокси-, аміно-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-; n дорівнює від 0 до 2;

R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає:

(A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де Y відсутній (зв'язок), або (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з



та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкокси-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-; або

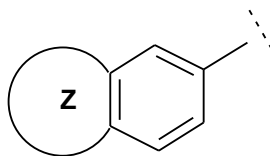
(B) феніл, 2-піридил або 3-піридил, що містять у пара-положенні замісник, вибраний з групи, що включає: ціано-, галоген-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гідроксикарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкокси-, (приєднаний через атом С)-гетероцикліл-, де (приєднаний через атом С)-гетероцикліл є незаміщеним або містить 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл, галоген, гідроксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу;

та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкокси-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-; або

(C) феніл, заміщений у орто-положенні групою R<sup>3</sup>O- та який містить у пара- або мета-положенні замісник, вибраний з групи, що включає метил або хлор;

або

(D) (приєднаний через атом С)-гетероцикл, вибраний з



де Z позначає 4-6-членне гетероциклічне кільце, анельоване з фенілом у пара- та мета-положенні, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, яке необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкокси-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-;

де R<sup>3</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, R<sup>5</sup>O-С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-, R<sup>5</sup>O-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-карбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-карбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, арилкарбоніл-, С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, гетероцикліл-, арил-, де арил, гетероцикліл та С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкілсульфоніл-, аміносульфоніл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіносульфоніл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламіносульфоніл-, амінокарбоніл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>-

алкіламінокарбоніл-, оксо=, або

два  $R^3$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, оксо=, гідрокси-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси-, аміно-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-, гідроксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніламіно-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-; та

$R^5$  незалежно вибраний з групи, яка включає: H-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-, аміносульфоніл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіносульфоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіносульфоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-, або

два  $R^5$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, оксо=;

за умови, що якщо Z позначає  $CH_2$ , n дорівнює 0 та  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: пара- $C_1$ - $C_3$ -алкілфеніл-, пара-(галоген- $C_1$ - $C_3$ -алкіл)феніл-, пара- $C_1$ - $C_3$ -алкоксифеніл-, пара-галогенфеніл-, пара-нітрофеніл-, пара-( $C_1$ - $C_3$ -алкоксикарбоніл)феніл-, пара-(гідроксикарбоніл)феніл-, де феніл необов'язково містить 1-2 додаткових замісники, тоді  $R^6$  та  $R^7$  не обидва позначають етоксигрупу або метоксигрупу.

У іншому варіанті здійснення

Z позначає  $CH_2$ .

У іншому варіанті здійснення

Z позначає N- $R^4$ .

У іншому варіанті здійснення

Z позначає N- $R^4$ ; де

$R^4$  вибраний з групи, яка включає: H-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-.

У іншому варіанті здійснення

$R^6$  вибраний з групи, яка включає: R'O-

та

$R^7$  вибраний з групи, яка включає: R'O-.

У іншому варіанті здійснення

$R^6$  вибраний з групи, яка включає: H-

та

$R^7$  вибраний з групи, яка включає: (R'') $_2$ N-.

У іншому варіанті здійснення

R" незалежно вибраний з групи, яка включає: H-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкеніл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-, гідрокси- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, аміно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гетероцикліл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-, карбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідроксикарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гетероциклілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_7$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл, галоген, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу.

У іншому варіанті здійснення

R" незалежно вибраний з групи, яка включає: H-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкеніл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_2$ -алкіл-, де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-2 замісники, вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл, галоген, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу.

У іншому варіанті здійснення

$R^1$  незалежно вибраний з групи, яка включає: галоген-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкеніл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, аміно-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-, гідрокси- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, аміно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -

алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-.

У іншому варіанті здійснення

R<sup>1</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: галоген-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, аміно-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-.

У іншому варіанті здійснення

n дорівнює від 0 до 1.

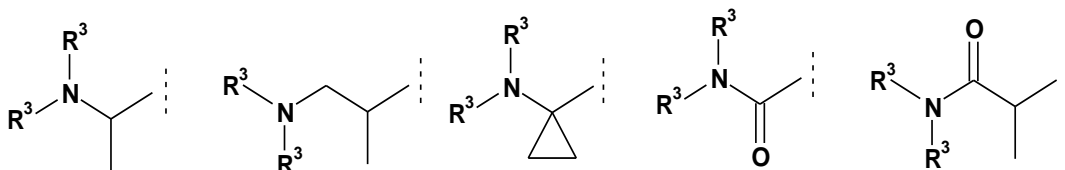
У іншому варіанті здійснення

n дорівнює 0.

У іншому варіанті здійснення

R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де Y відсутній (зв'язок), або

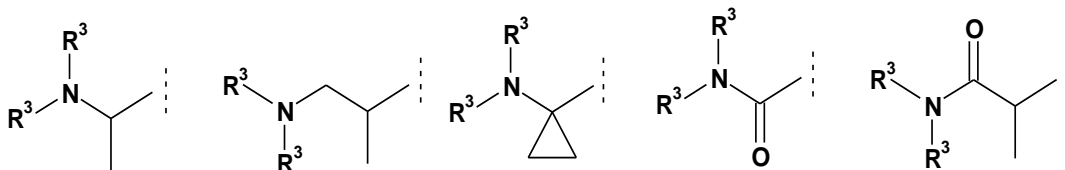
(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з



та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-.

У іншому варіанті здійснення R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де Y відсутній (зв'язок), або

(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з



та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-,

де

R<sup>3</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, R<sup>5</sup>O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероцикліл-, де арил, гетероцикліл та C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілсульфоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, оксо=, або

два R<sup>3</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, оксо=, гідрокси-, аміно-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-, гідроксикарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-;

та

R<sup>5</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, амінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілсульфоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-

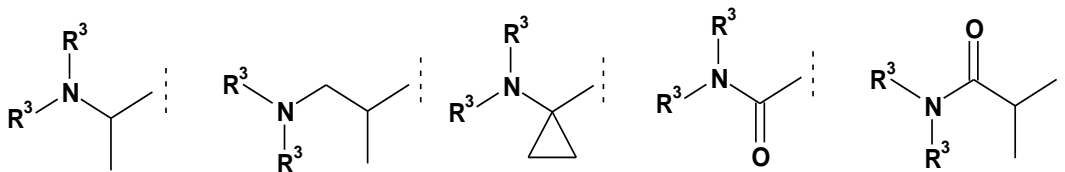
або

два R<sup>5</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи,

яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл- та оксо=.

У іншому варіанті здійснення R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де Y відсутній (зв'язок), або (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з

5



та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл,

10

де R<sup>3</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, гетероцикліл-, де арил, гетероцикліл та C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-2 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, оксо=, або

15

два R<sup>3</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-2 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-2 замісники, вибраних з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, оксо=, гідрокси-, аміно-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-, гідроксикарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-;

20

та R<sup>5</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, амінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-, або

25

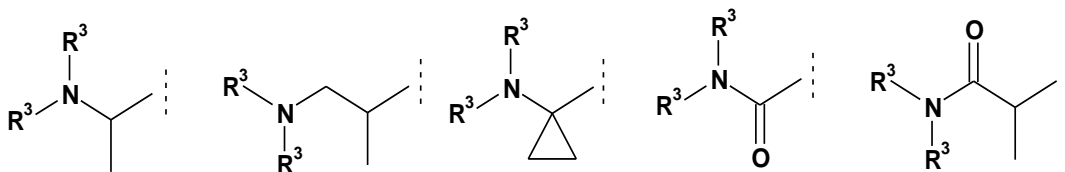
два R<sup>5</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-2 замісники, вибрані з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, оксо=.

30

У іншому варіанті здійснення R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де Y відсутній (зв'язок) та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл.

35

У іншому варіанті здійснення R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з



40

та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл.

У іншому варіанті здійснення Z позначає CH<sub>2</sub> або NR<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> позначає H або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл. Краще, якщо Z позначає CH<sub>2</sub> або NH, більш переважно CH<sub>2</sub>.

45

У іншому варіанті здійснення X позначає хлор або фтор, переважно хлор.

У іншому варіанті здійснення кожен R" незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, амінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, d<sub>3</sub>-метоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-

50



циклоалкіл-, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкеніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гетероцикліл- та арил-, де зазначений С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл (включаючи С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкільний замісник в С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі-), необов'язково заміщений гідрокси-групою або метилом та де арил (включаючи такий, який міститься у арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі-) та гетероцикліл (включаючи такий, який міститься у гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі- та гетероциклілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі-) необов'язково містить 1 або 2 С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкільні замісники.

У іншому варіанті здійснення щонайменше один R" незалежно вибраний з групи, яка включає: Н- та С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-.

У іншому варіанті здійснення R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка включає: Н-, R'O- та (R'')<sub>2</sub>N-, де R" незалежно вибраний з групи, яка включає: Н-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, аміно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл- та d<sub>3</sub>-метоксигрупу, де гетероцикліл у гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі- та гетероциклілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі-, необов'язково містить 1 або 2 С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкільні замісники.

У іншому варіанті здійснення R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: R'O-, та (R'')<sub>2</sub>N-, де R" незалежно вибраний з групи, яка включає: С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-, гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, аміно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, де зазначений С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкільний або С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкільний замісник у С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі- необов'язково заміщений гідроксигрупою.

Краще, якщо R<sup>6</sup> позначає R'O-.

Краще, якщо R<sup>7</sup> позначає R'O-.

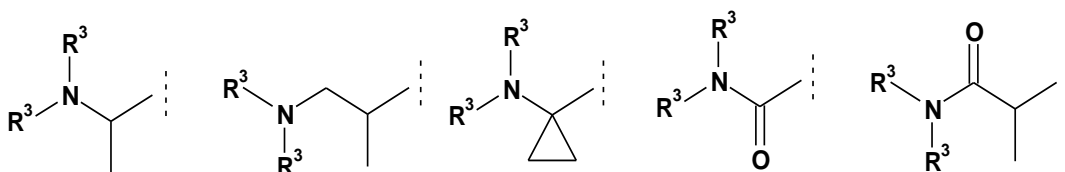
У іншому варіанті здійснення R" позначає С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-.

У іншому варіанті здійснення R<sup>1</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: галоген, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, аміногрупу, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-, амінокарбоніламіно-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніламіно-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніламіно-, амінокарбоніл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, аміно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл- та N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-.

У іншому варіанті здійснення R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає:

(А) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де Y відсутній (зв'язок), або

(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з



та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-;

(В) феніл, 2-піридил або 3-піридил, що містять у пара-положенні замісник, вибраний з групи, що включає ціано-, галоген-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідроксикарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, (приєднаний через атом С)-гетероцикліл-, де (приєднаний через атом С)-гетероцикліл є незаміщеним або містить 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-, гідроксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу;

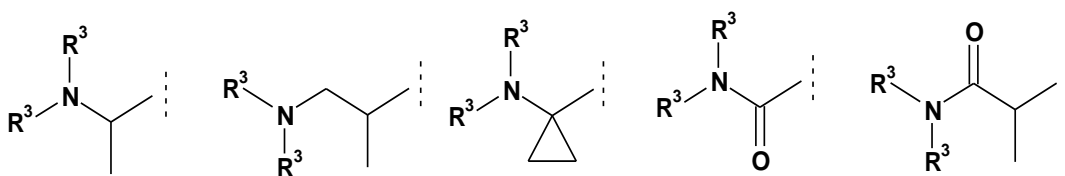
та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, (приєднаний через атом С або атом N)гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-;

або

(С) феніл, заміщений у орто-положенні групою R<sup>3</sup>O- та який містить у пара- або мета-положенні замісник, вибраний з групи, що включає метил, хлор, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл- або С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-.

У іншому варіанті здійснення R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: (А) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де Y відсутній (зв'язок), або

$(R^3)_2N$ -Y- вибраний з



та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-.

У іншому варіанті здійснення  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: (A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пара-положенні групою  $(R^3)_2N$ -Y-, де Y відсутній (зв'язок), та що необов'язково містять 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-.

У іншому варіанті здійснення  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: (A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пара-положенні групою  $(R^3)_2N$ -Y-, де Y відсутній (зв'язок), та де феніл, 2-піридил або 3-піридил не містять додаткових замісників.

У іншому варіанті здійснення кожен  $R^3$  незалежно вибраний з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гетероцикліл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, арил- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $(R^5)_2N$ -CO- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, арил-, гетероцикліл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-, де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіноссульфоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіноссульфоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл- та оксо=.

У іншому варіанті здійснення  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: (A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пара-положенні групою  $(R^3)_2N$ -Y-, де Y відсутній (зв'язок), де один  $R^3$  позначає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, переважно метил, а інший  $R^3$  вибраний з групи, яка включає:  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гетероцикліл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, арил- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ -CO- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає: галоген-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіноссульфоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіноссульфоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл- та оксо=.

У іншому варіанті здійснення  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: (A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні групою  $(R^3)_2N$ -Y-, де Y відсутній (зв'язок), причому один  $R^3$  позначає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, переважно метил та інший  $R^3$  вибраний з групи, яка включає:  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл- та  $(R^5)_2N$ -CO- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, та два  $R^5$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1, 2, 3 або 4 додаткові гетероатоми N та/або що необов'язково містить атом O та/або атом S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_4$ -алкіл- оксо=,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл та гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл.

В переважному варіанті здійснення  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: (A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пара-положенні групою  $(R^3)_2N$ -Y-, де Y відсутній (зв'язок), та де один  $R^3$  позначає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, переважно метил, а інший  $R^3$  позначає  $(R^5)_2N$ -циклогексил-,  $C_1$ - $C_2$ -алкіл- та де два  $R^5$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 6-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1 додатковий гетероатом N та/або яке необов'язково містить атом O та/або атом S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1 або 2 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, переважно метил, оксо=,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл та гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл.

У більш переважному варіанті здійснення  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: феніл або 3-піридил, заміщені у пара-положенні групою  $(R^3)_2N$ -Y-, де Y відсутній (зв'язок), та де один  $R^3$  позначає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, переважно метил, а інший  $R^3$  позначає  $(R^5)_2N$ -циклогексилметил-, та де два  $R^5$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 6-членне гетероциклічне кільце, яке містить 1 додатковий гетероатом N, зазначене гетероциклічне кільце заміщене по атому вуглецю оксогрупою та необов'язково заміщене по атому N метилом. Краще, якщо зазначене гетероциклічне кільце являє собою піперазиніл. Краще, якщо циклогексильне кільце заміщене в

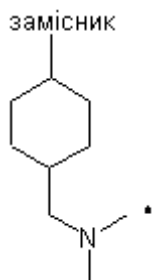
положеннях 1 та 4. Краще, якщо такий замісник знаходиться у транс-положенні.

У іншому варіанті здійснення кожен  $R^5$  незалежно вибраний з групи, яка включає:  $H-C_1-C_4$ -алкіл-, гідрокси- $C_1-C_4$ -алкіл-,  $C_1-C_4$ -алкілкарбоніл-,  $C_1-C_4$ -алкоксикарбоніл- $C_1-C_4$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_1-C_4$ -алкіл-,  $N-C_1-C_4$ -алкіламінокарбоніл- $C_1-C_4$ -алкіл-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1-C_4$ -алкіламінокарбоніл- $C_1-C_4$ -алкіл-,  $C_1-C_4$ -алкілсульфоніл-, аміносульфоніл-,  $N-C_1-C_4$ -алкіламіносульфоніл-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1-C_4$ -алкіламіносульфоніл-, гетероциклікарбоніл-, амінокарбоніл-,  $N-C_1-C_4$ -алкіламінокарбоніл-,  $N$ ,  $N$ -ди- $C_1-C_4$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_3-C_7$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1-C_4$ -алкоксикарбоніламіно- $C_1-C_4$ -алкіл-,  $C_1-C_4$ -алкоксикарбоніл- $N-C_1-C_4$ -алкіламіно- $C_1-C_4$ -алкіл-,  $C_1-C_4$ -алкоксикарбоніл-,  $C_3-C_7$ -циклоалкіл-, гідрокси- $C_3-C_7$ -циклоалкіл-, або

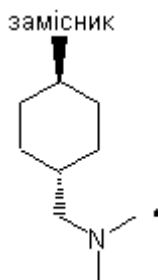
два  $R^5$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1, 2, 3 або 4 додаткових гетероатоми  $N$  та/або яке необов'язково містить атом  $O$  та/або атом  $S$ , зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає:  $C_1-C_4$ -алкіл-, оксо=,  $C_1-C_4$ -алкілкарбоніл,  $C_1-C_4$ -алкілсульфоніл, гідрокси- $C_1-C_4$ -алкіл;

У іншому варіанті здійснення даного винаходу, описаному у даній заявці, якщо містяться два замісники  $R^3$  та вони не об'єднуються з утворенням кільця, тоді щонайменше один замісник  $R^3$  вибраний з групи, яка включає: водень,  $C_1-C_4$ -алкіл,  $C_1-C_4$ -алкоксикарбоніл та  $C_1-C_4$ -алкілкарбоніл. Краще, якщо щонайменше один замісник  $R^3$  вибраний з групи, яка включає:  $H$ , метил та етил, переважно метил. У іншому варіанті здійснення щонайменше один  $R^3$  позначає  $C_1-C_7$ -алкіл-, переважно  $C_1-C_4$ -алкіл-, переважно метил.

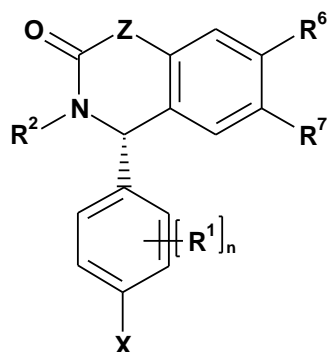
У іншому варіанті здійснення, якщо  $R^3$  включає циклогексилалкілну групу, яка додатково містить один замісник у кільцевому атомі циклогексилу, замісник циклогексилу переважно знаходиться в положеннях 1 та 4. Така схема заміщення як приклад проілюстрована нижче та не обмежується приведеним конкретним прикладом:



У іншому варіанті здійснення такий замісник знаходиться в транс-положенні. Приклад такої стереохімічної конфігурації приведений нижче та не обмежується приведеним конкретним прикладом:



У іншому варіанті здійснення сполука формули I має приведену нижче стереохімічну конфігурацію:



У іншому варіанті здійснення  $R^6$  вибраний з групи, яка включає: Н, гідроксигрупу, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу (ізопропоксигрупу або н-пропокси), бутоксигрупу (переважно ізобутоксигрупу), морфолін-4-ілетоксигрупу, аміноетоксигрупу, 4-метилпіперазин-1-ілкарбонілметоксигрупу, диметиламіноетоксигрупу, диметиламінопропоксигрупу, гідроксиетоксигрупу, гідроксипропоксигрупу, дилметиламінокарбонілметоксигрупу, метиламінокарбонілметоксигрупу та  $d_3$ -метоксигрупу. Краще, якщо  $R^6$  позначає метоксигрупу.

У іншому варіанті здійснення  $R^7$  вибраний з групи, яка включає: метоксигрупу, етоксигрупу, бутоксигрупу (включаючи ізобутоксигрупу, втор-бутоксигрупу, (R)-втор-бутоксигрупу, (S)-втор-бутоксигрупу), пропоксигрупу (включаючи ізопропоксигрупу, н-пропокси), циклопропілметоксигрупу, циклопентилоксигрупу, морфолініл-4-ілпропоксигрупу, 3-гідроксипропоксигрупу, 3-диметиламінопропоксигрупу, 1-етилпропоксигрупу, 3-амінопропоксигрупу, циклобутуксигрупу, 1-метилбутуксигрупу, 1,2-диметилпропоксигрупу, 3-аміно-1-метилпропоксигрупу, циклогексилоксигрупу, бензилоксигрупу, циклогексилметоксигрупу, циклобутилметоксигрупу, циклопентилметоксигрупу, 2-метокси-1-метилетоксигрупу (включаючи, зокрема, (R) 2-метокси-1-метилетокси), 1,3-диметил-бут-3-енілоксигрупу, 1-метил-бут-3-енілоксигрупу, піридин-4-ілметоксигрупу, трифторметоксигрупу, метоксиетоксигрупу, (R) тетрагідрофуран-2-ілметоксигрупу, (S) тетрагідрофуран-2-ілметоксигрупу, (R)-2-метоксипропоксигрупу, 2-метокси-1-метилетоксигрупу, 1-гідроксициклопропілметоксигрупу, 3-метоксипропоксигрупу, оксетан-2-ілметоксигрупу, 2,2-дифторетоксигрупу, ізопропіламіногрупу, етилкарбоніламіногрупу, ізопропілпропіламіногрупу, (диметиламіноетил)-ізопропіламіногрупу, (метилкарбоніламіноетил)-ізопропіламіногрупу, ізобутиламіногрупу, циклопентилметиламіногрупу, 1-етилпропіламіногрупу, циклогексиламіногрупу, бутиламіногрупу (включаючи втор-бутиламіногрупу), циклобутиламіногрупу, циклопентиламіногрупу, пропіламіногрупу, етиламіногрупу, бензиламіногрупу, циклопропілметиламіногрупу, циклогексилметиламіногрупу, метил карбоніламіногрупу, ізопропілкарбоніламіногрупу, (метилкарбоніл)ізопропіламіногрупу, (етилкарбоніл)ізопропіламіногрупу, (ізопропіл)метиламіногрупу та (ізопропіл)етиламіногрупу. Краще, якщо  $R^7$  позначає ізопропоксигрупу.

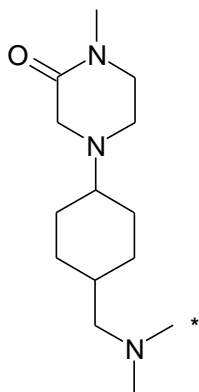
У переважному варіанті здійснення  $n$  дорівнює 0.

У іншому варіанті здійснення  $R^1$  вибраний з групи, яка включає: водень, фтор, хлор, метил, метоксигрупу, бром, нітрогрупу, аміногрупу, амінокарбоніламіно-, метиламінокарбоніламіно-, метиламінокарбоніл-, метилкарбоніламіно-, етиламінокарбоніламіно-, етилкарбоніламіно-, (етил)метиламіно-, диметиламіно-, амінокарбоніл-, гідроксиметил-, амінометил-, метилкарбоніламінометил-, метиламінометил-.

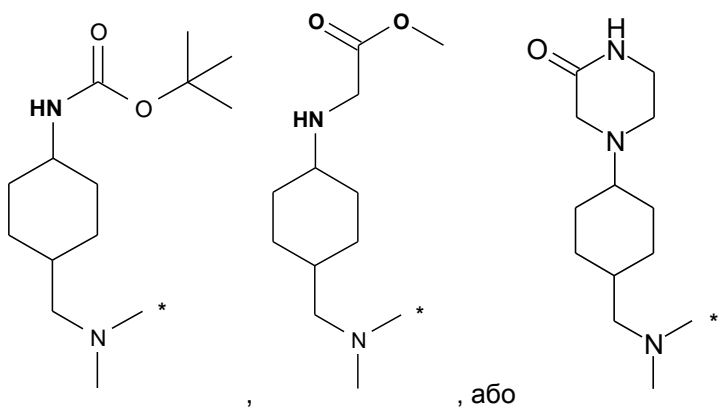
У переважному варіанті здійснення  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: (A)і феніл, який містить наступні замісники: 4-диметиламіно-, 4-метиламіно-, 4-морфолін-4-іл-, 4-піролідін-1-іл-, 4-диметиламіно-2-метоксигрупу, 2-метокси-4-метил-, 2-метокси-4-морфолін-4-іл-, 4-диметиламіно-2-метокси-, 4-диметиламіно-2-метил-, 4-(N-метил-N-піридин-4-ілметиламіно)-, 4-(2-оксопіролідін-1-іл)-, 4-піразол-1-іл-, 4-метилкарбоніламіно-, 4-(2-оксоазетидин-1-іл)-, 4-(N-метил-N-етиламіно)карбоніл-, 4-(піперидин-1-карбоніл)-, 4-метиламінокарбоніл, 4-діетиламінокарбоніл-, 4-диметиламінокарбоніл, 4-(піролідін-1-карбоніл)-, 4-амінокарбоніл-, 4-(N-метил-N-піридин-4-іламінокарбоніл)-, 4-(N-піридин-4-іламінокарбоніл)-, 4-(N-піридин-3-іламінокарбоніл)-, 4-гідроксиметил, 4-N-метилкарбоніл-N-метиламіно-, 4-(N-метилкарбоніл-N-циклопентилметиламіно)-, 4-(N-метил-N-піперидин-3-ілметиламіно)-, 4-[метил-(1-метилпіперидин-3-ілметил)аміно]-, 4-(N-метил-N-піперидин-4-ілметиламіно)-, 4-[(1-ацетилпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-, 4-[(1-метансульфонілпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-, 4-[(4-аміноциклогексил-метил)-метиламіно]-, 4-[(4-етиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-, 4-[(4-етилметиламіно)-циклогексилметил]-метиламіно-, 4-діетиламіногрупу, 4-(N-

циклопентилметил-N-метиламіно)-, 4-(N-ізопропіл-N-метиламіно)-, 4-(N-циклопентил-N-метиламіно)-, 4-(N-циклогексил-N-метиламіно)-, 4-(N-втор-бутил-N-метиламіно)-, 4-(N-циклопропілметил-N-метиламіно)-, 4-(N-циклогексилметил-N-метиламіно)-, 4-(N-ізобутил-N-метиламіно)-, 4-(N-бензил-N-метиламіно)-, 4-(N-етил-N-метиламіно)-, 4-етиламіно-, 4-дипропіламіно-, 4-(N-циклобутил-N-метиламіно)-, 4-[(2-фторбензил)-метиламіно]-, 4-[(2,3-дифторбензил)-метиламіно]-, 4-[метил-(3-трифторметилбензил)аміно]-, 4-[метил-(4-трифторметилбензил)аміно]-, 4-[(3-фторбензил)-метиламіно]-, 4-(N-метил-N-піридин-3-ілметиламіно)-, 4-[(4-фторбензил)-метиламіно]-, 4-[(3,4-дифторбензил)-метиламіно]-, 4-[(піридин-4-ілметил)аміно]-, 4-(N-циклопропілметил-N-піридин-4-ілметиламіно)-, 4-(N-етил-N-піридин-4-ілметиламіно)-, 4-[(2-морфолін-4-ілетил)-піридин-4-ілметиламіно]-, 4-(N-метил-N-піримідин-4-ілметиламіно)-, 4-[(3-фторпіридин-4-ілметил)-метиламіно]-, 4-(N-метил-N-тіофен-3-ілметиламіно)-, 4-[метил-(3-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)-аміно]-, 4-(N-фуран-3-ілметил-N-метиламіно)-, 4-[метил-(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-, 4-[метил-(1-метилпіперидин-4-ілметил)аміно]-, 4-[метил-(4-пропіламіноциклогексил-метил)аміно]-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-, 4-[(4-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-етиламіно]-, 4-[метил-(4-піролідін-1-ілциклогексилметил)аміно]-, 4-[метил-(4-піперидин-1-ілциклогексилметил)-аміно]-, 4-(метилпіперидин-4-ілметиламіно)-, 4-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідін-1-іл)-циклогексилметил]-аміно}-, 4-(3-аміно-1Н-піразол-4-іл)-, 4-(3-Аміно-5-метил-1Н-піразол-4-іл)-, 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-, 4-(1-піролідін-1-ілетил)-, 4-(1-морфолін-4-ілетил)-, 4-(1-гідроксиетил)-, 4-[1-(піперидин-4-іламіно)-етил]-, 4-[1-(N-піперидин-4-іл-N-метилкарбоніламіно)-етил]-, 4-[1-(N-метил-N-піперидин-4-іламіно)-етил]-, 4-{1-[(4-диметиламіно-циклогексил)-метиламіно]-етил}-, 4-[1-(4-аміноциклогексиламіно)-етил]-, 4-[1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-, 4-{1-[4-(ізопропілметиламіно)-піперидин-1-іл]-етил}-, 4-(1-диметиламіноетил)-, 4-[1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-етил]-, 4-[1-(2-диметиламіноетиламіно)етил]-, 4-[1-((R)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-етил]-, 4-[1-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-етил]-, 4-[1-((S)-3-гідроксипіперидин-1-іл)етил]-, 4-[1-((R)-3-гідроксипіперидин-1-іл)-етил]-, 4-(1-тіоморфолін-4-ілетил)-, 4-(1-N-ізобутил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-н-пропіл-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-ізопропіл-N-метилкарбоніл-аміноетил)-, 4-(1-N-циклопропіл-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклогексилметил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклопентил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклогексил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклопропілметил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклопентилметил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-бензил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклобутил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-піролідін-3-карбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-цис-4-аміноциклогексанкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-транс-4-аміноциклогексанкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-4-диметиламіноциклогексанкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-4-диметиламіно-циклопентанкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-1-метилпіролідін-3-ілкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-4-диметиламіноциклогексанкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-[1-(піперидин-3-іламіно)-етил]-, 4-(1-N-(2-аміноетил)-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-(2-диметиламіноетил)-N-метилкарбоніл-аміноетил)-, 4-(1-N-(3-амінопропіл)-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-(3-диметиламінопропіл)-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-[1-(N-етил-N-піперидин-4-іламіно)-етил]-, 4-[1-(3-амінопіперидин-1-іл)-етил]-, 4-[1-((R)-3-амінопіролідін-1-іл)-етил]-, 4-[1-((S)-3-амінопіролідін-1-іл)-етил]-, 4-[1-(3-диметиламінопіролідін-1-іл)-етил]-, 4-[1-(4-діетиламінопіперидин-1-іл)-етил]-, 4-[1-(3-оксоморфолін-4-іл)-етил]-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-, 4-(N-метил-N-етиламінокарбоніл)-, 4-(N-циклопропілметил-N-метиламіно)-, 4-(2-оксоазетидин-1-іл)-, 4-(1-N-метилкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(морфолін-4-ілциклогексилметил)аміно]-, 4-(морфолін-4-ілциклогексил-метил)-метиламіно]-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-3-метил-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-3-фтор-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-2-метокси-, 4-[1-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-етил]-, 4-[1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-, 4-[(4-диметиламіно-циклогексилметил)-етиламіно]-, 4-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-1-метилетил]-, 4-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-1-метил-2-оксоетил]-, 4-імідазол-1-ілметил-, 4-(N-трифторметилкарбоніл-N-метиламіно)-, 4-[1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-, 4-(2-гідроксиетил)-2-оксопіперазин-1-іл]-етил]-, 4-[1-(метилкарбоніламіно)-етил]-, 4-[1-(метоксиметилкарбоніламіно)-етил]-, 4-[1-(диметиламінометилкарбоніл-аміно)етил]-, 4-(2-оксопіролідін-1-іл)-, 4-(2-оксоімідазолідін-1-іл)- або 4-(3-аміно-5-етил-1Н-піразол-4-іл)-, або

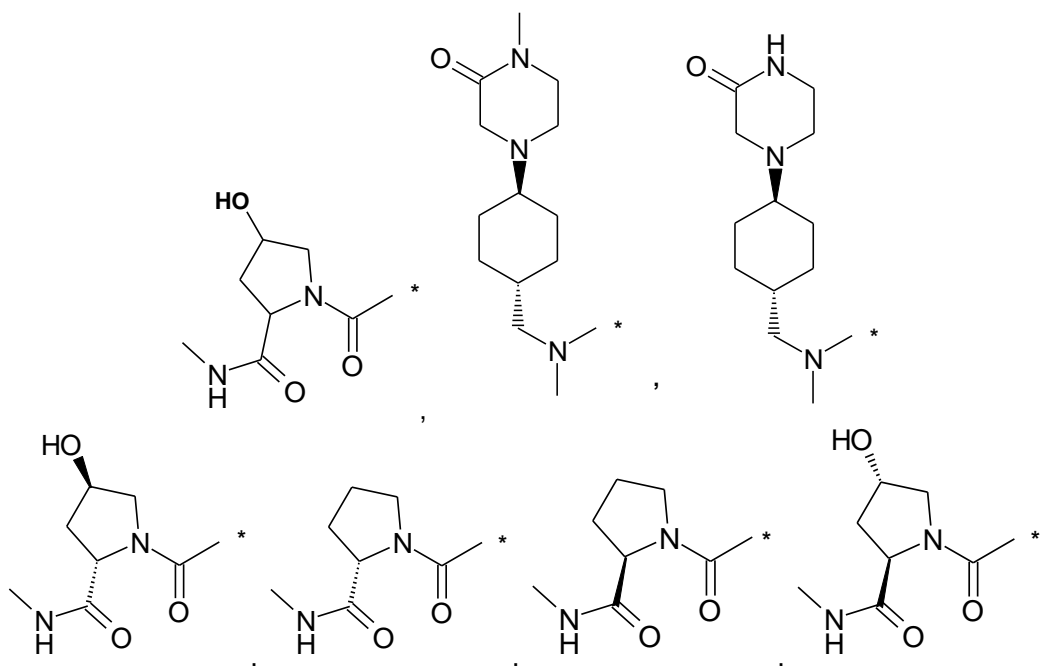
R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: феніл, заміщений 2-фтором або 3-фтором та заміщений у пара-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону):

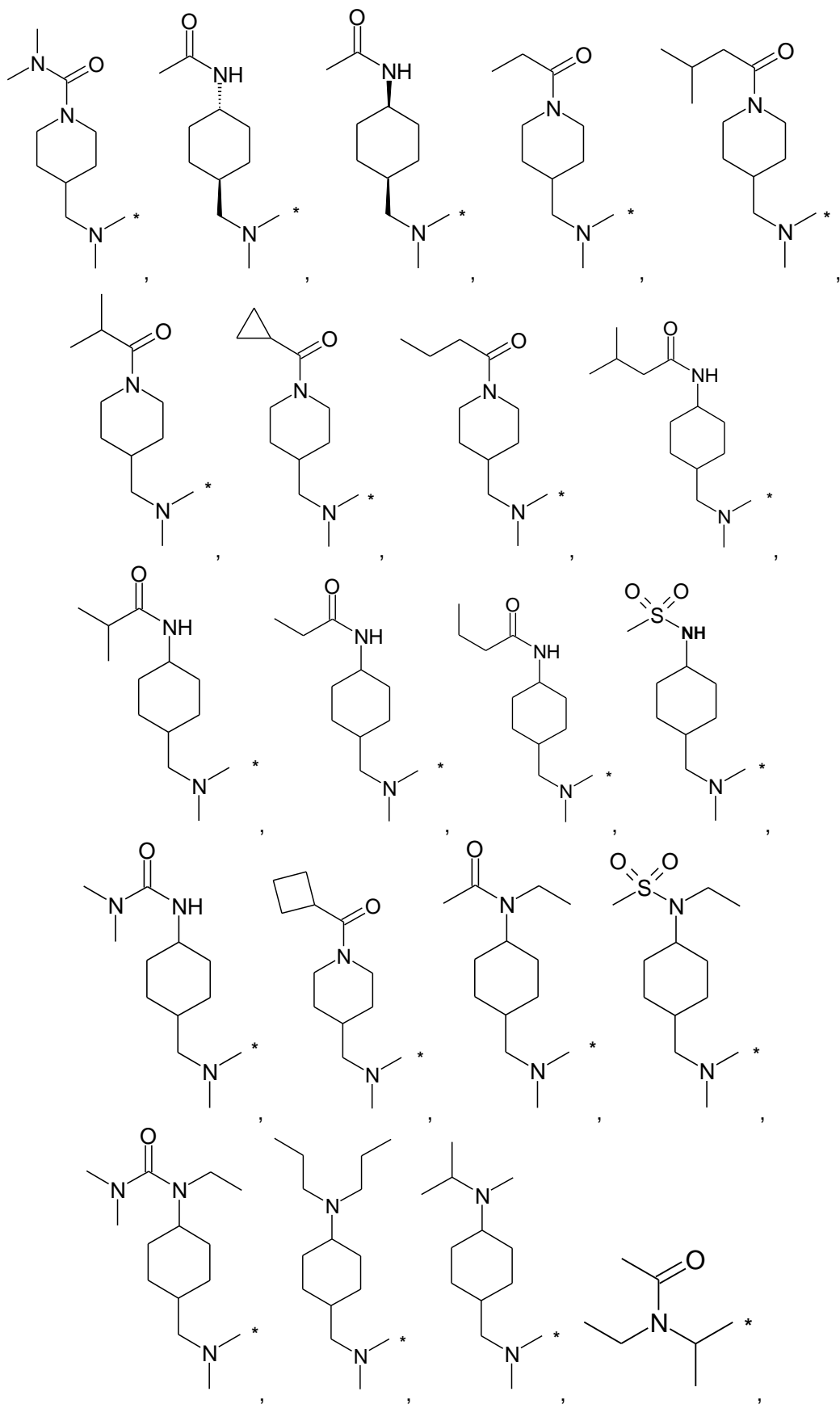


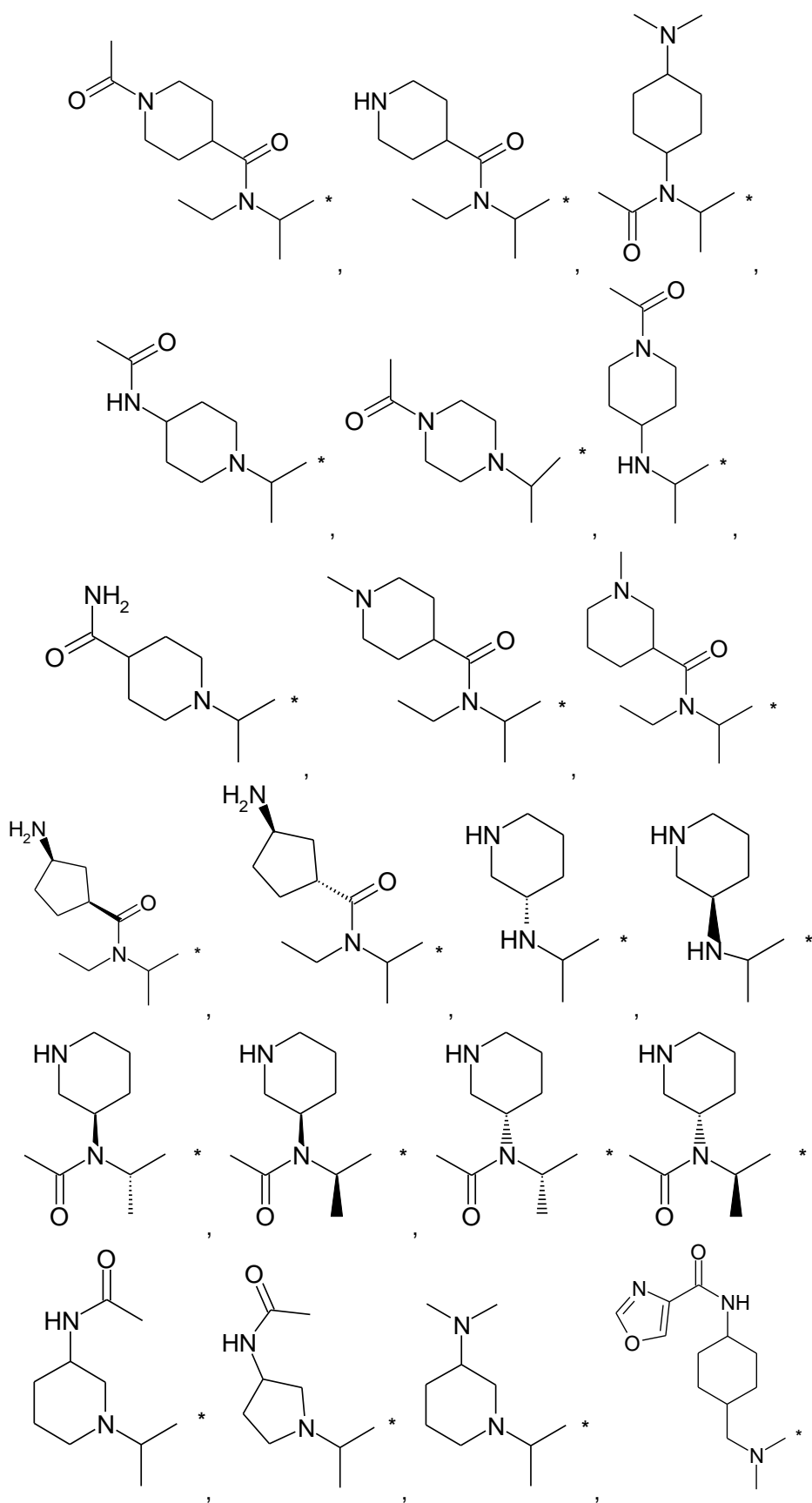
5 або  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: феніл, заміщений у орто-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону) метоксигрупою та заміщений у пара-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону):



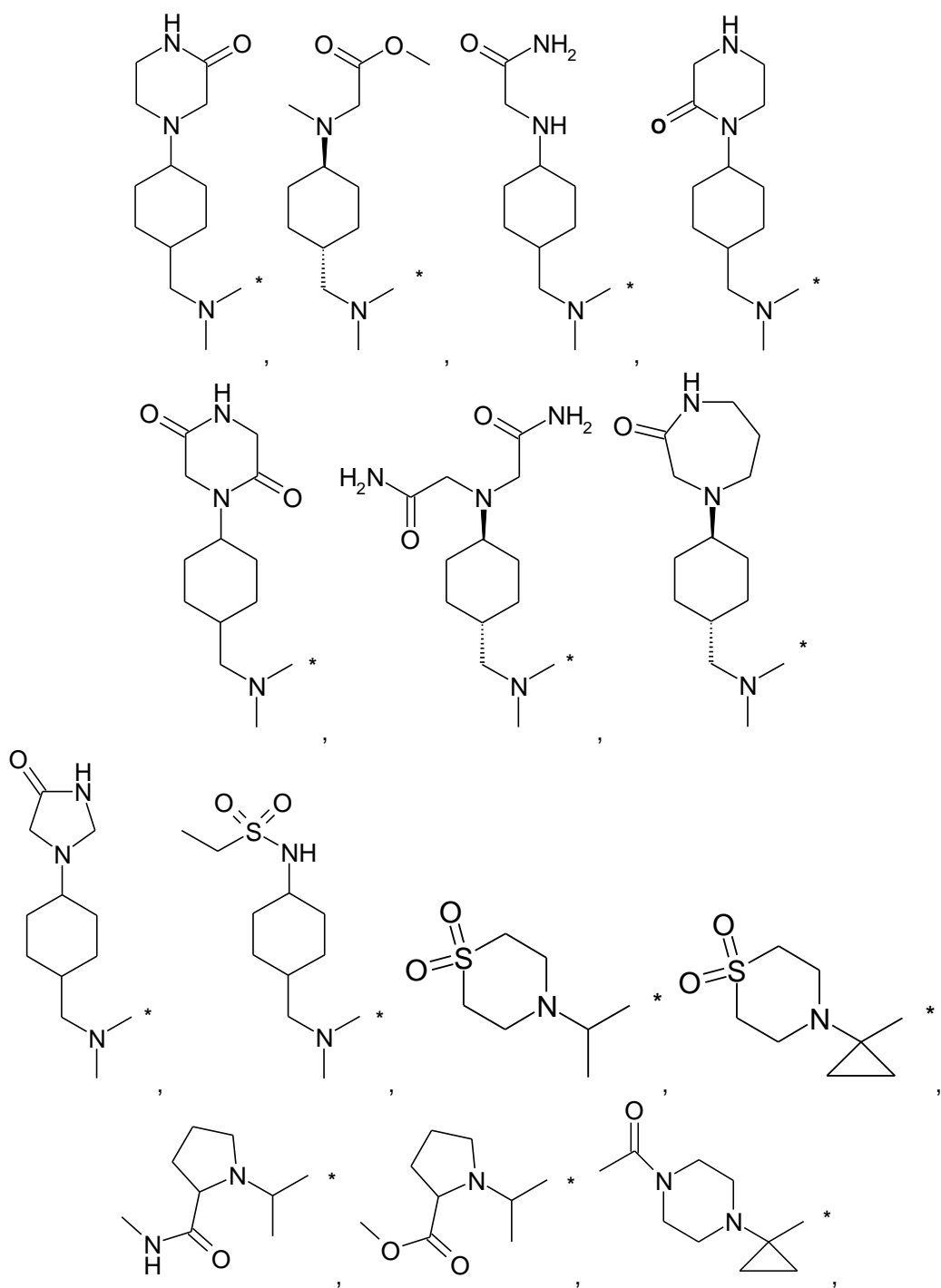
10 або  $R^2$  позначає феніл, заміщений у пара-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону):

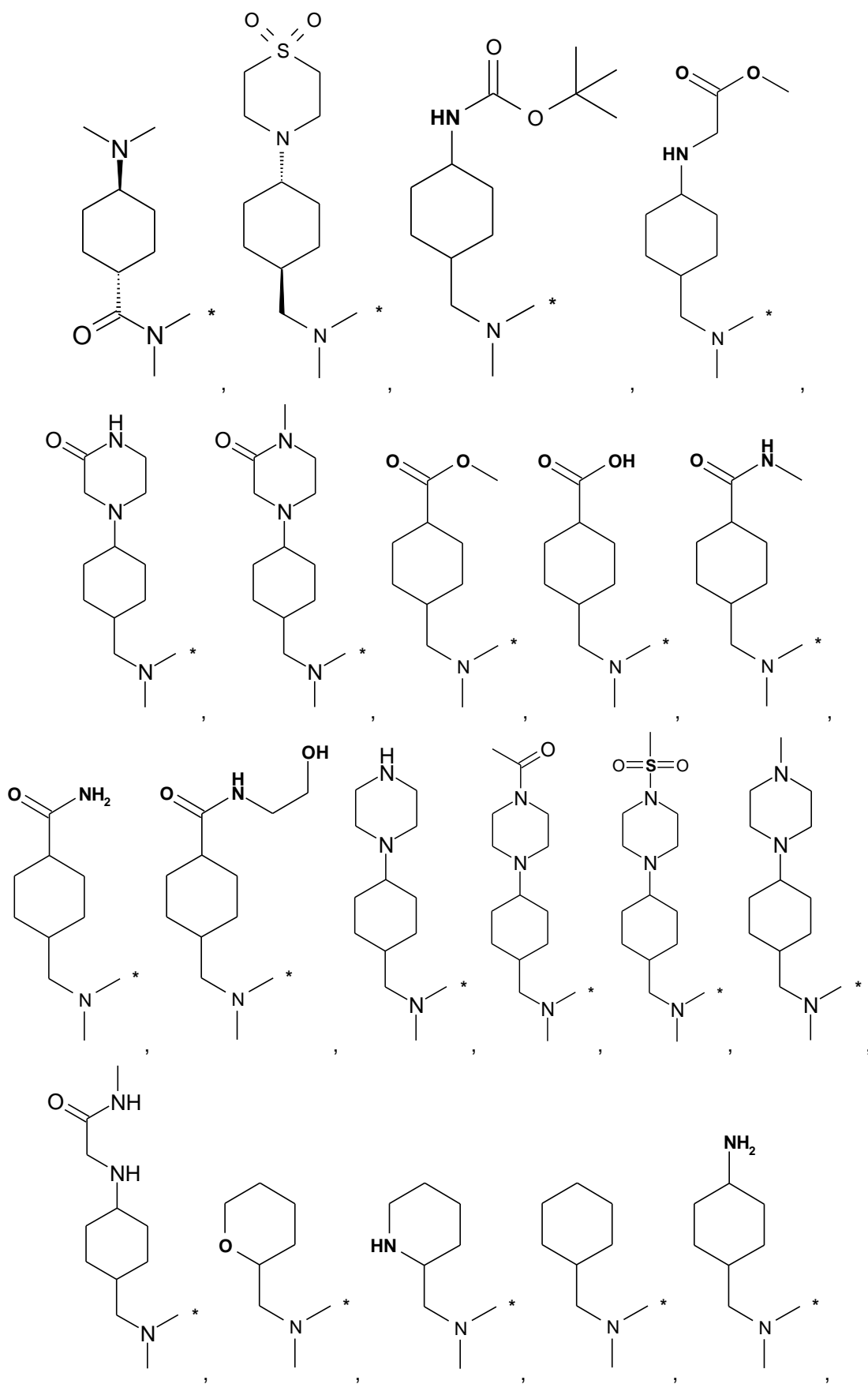


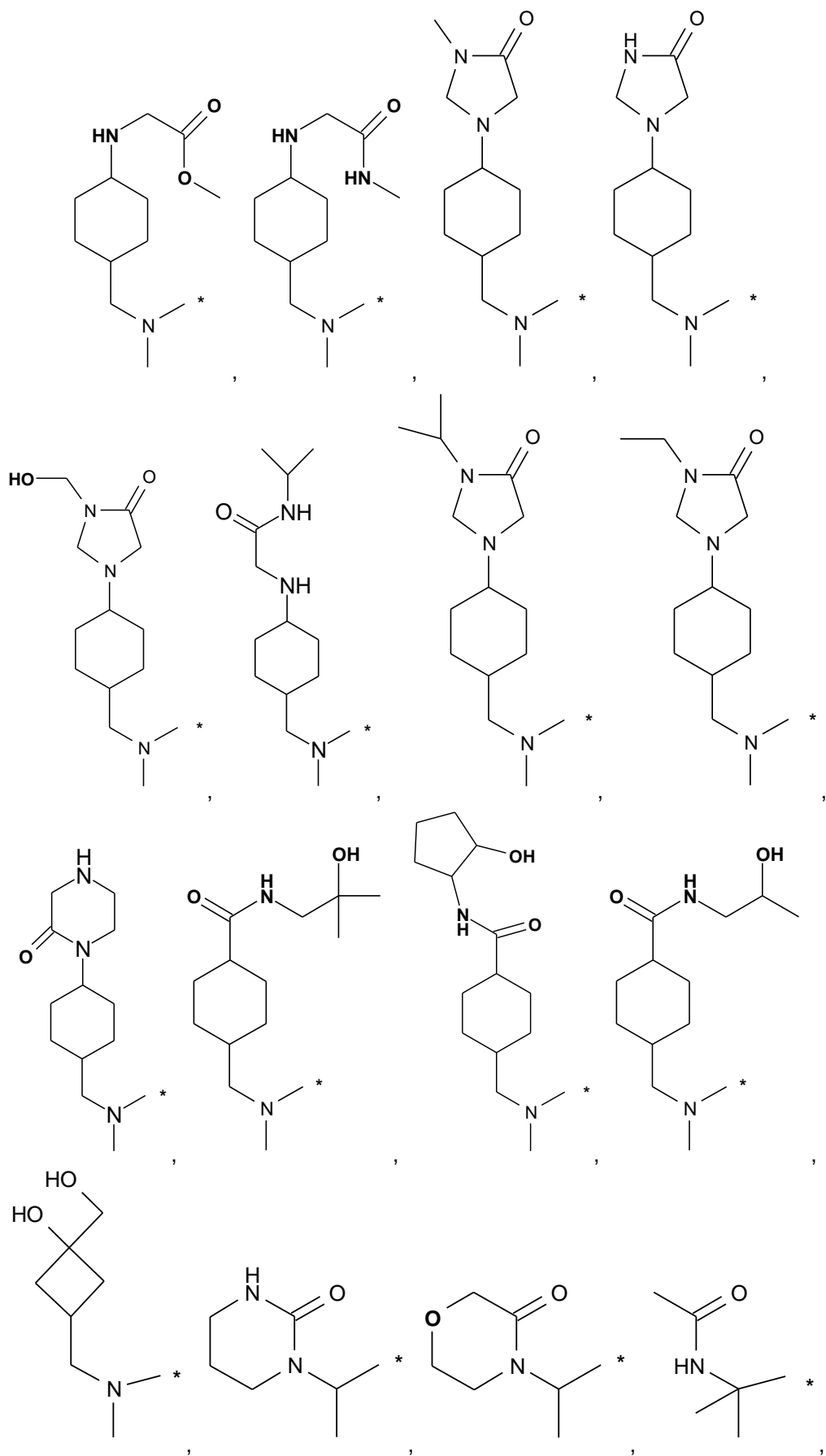


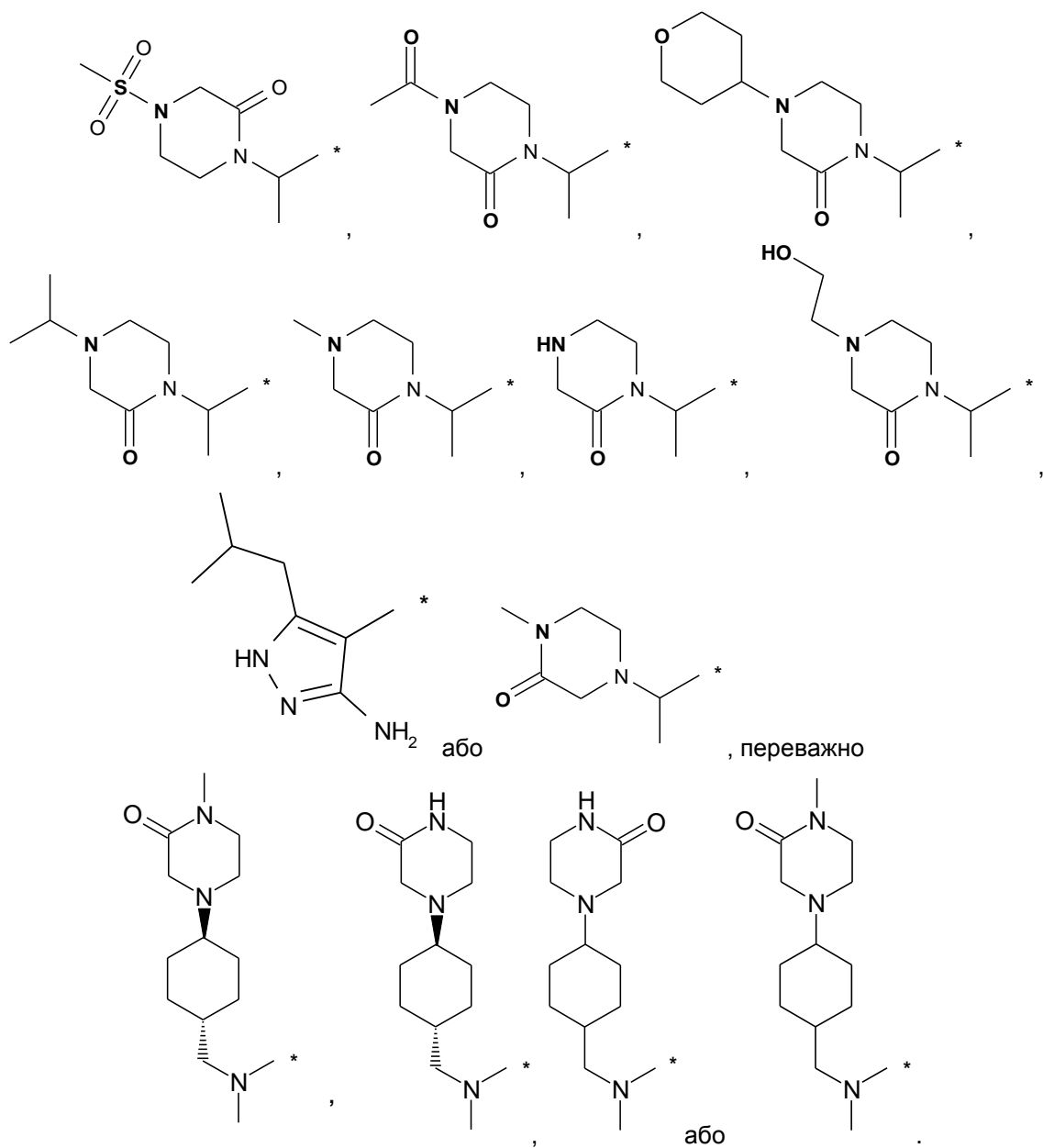






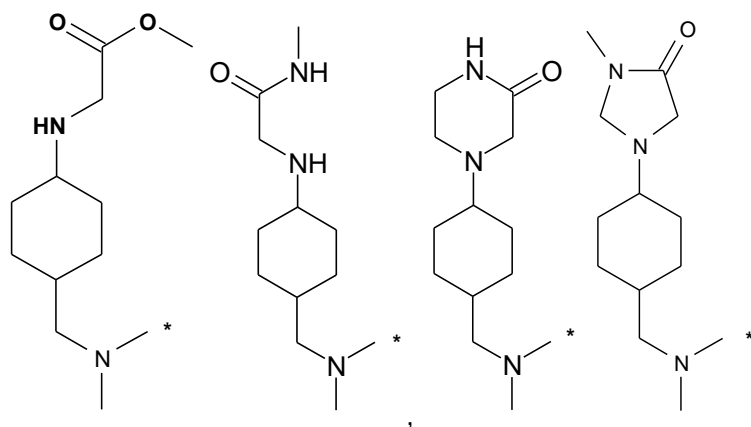


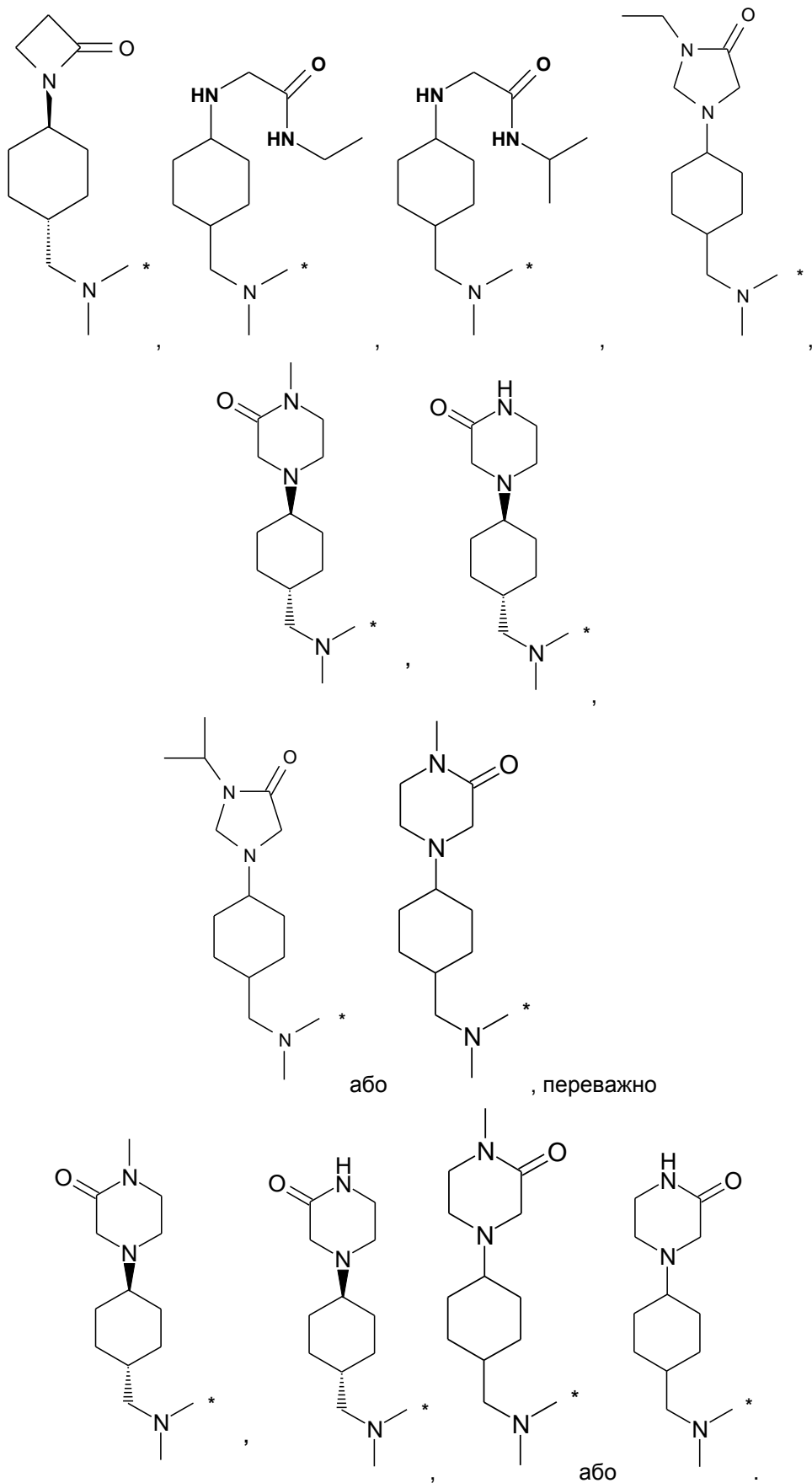




5

(A)ii або R<sup>2</sup> позначає 2-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений 5-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-, 5-[(4-аміноциклогексилметил)аміно]-,

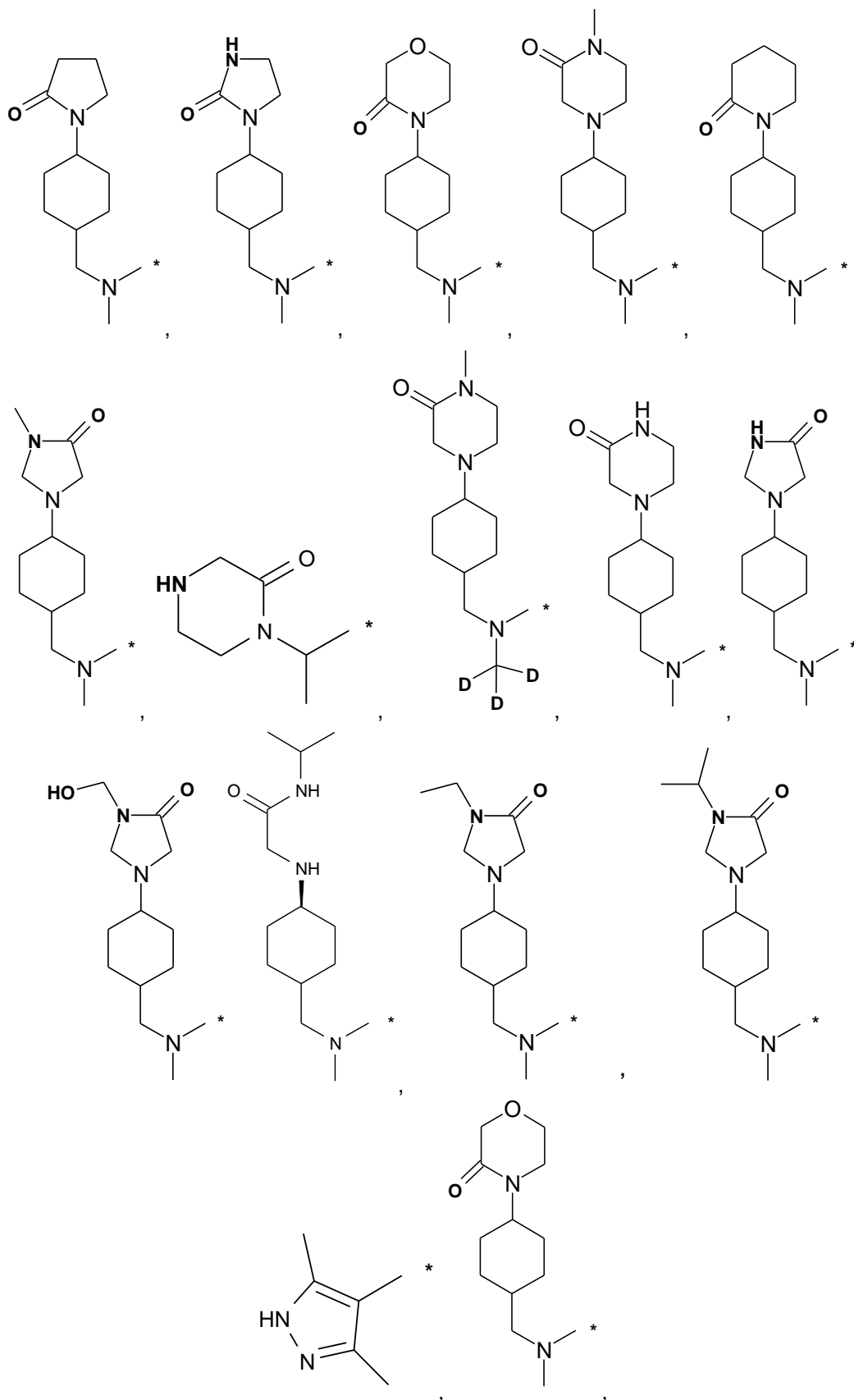


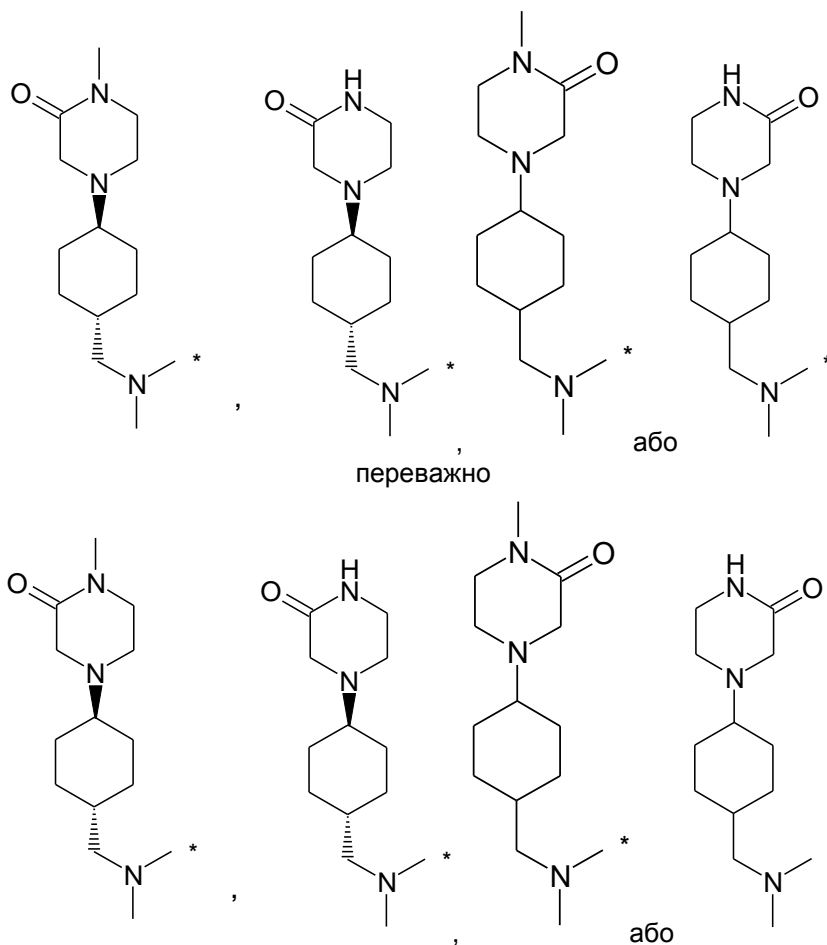


5 (A)iii або R<sup>2</sup> позначає 3-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений 6-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]- або 6-[(3-гідроксициклобутилметил)-метиламіно]-

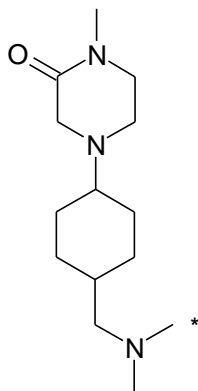
або R<sup>2</sup> позначає 3-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у 6-ому положенні 6-{метил-[4-(2-окспіролідін-1-іл)-циклогексилметил]-аміно}-, 6-{метил-[4-(2-оксоімідазолідін-1-іл)-циклогексилметил]-аміно}-,

5

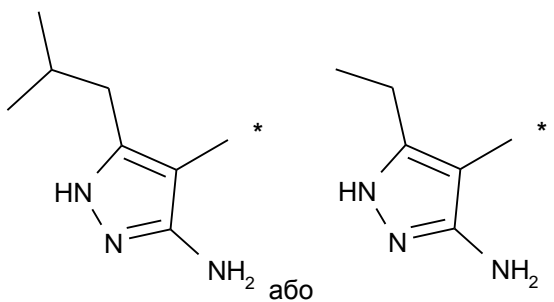




5 або R<sup>2</sup> позначає 3-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений 2 фтор-6-



10 (В)і або R<sup>2</sup> позначає феніл, який містить наступні замісники: 4-метоксигрупу, 4-ціаногрупу, 3,4-диметил, 2,4-диметил, 4-метокси-2-метил-, 2-хлор-4-метил-, 2,4-диметокси-, 3,4-дихлор-, 4-метил-, 3,4-диметоксигрупу, 2-метокси-4-метил-, 4-(1H-піразол-4-іл)-, 4-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-,



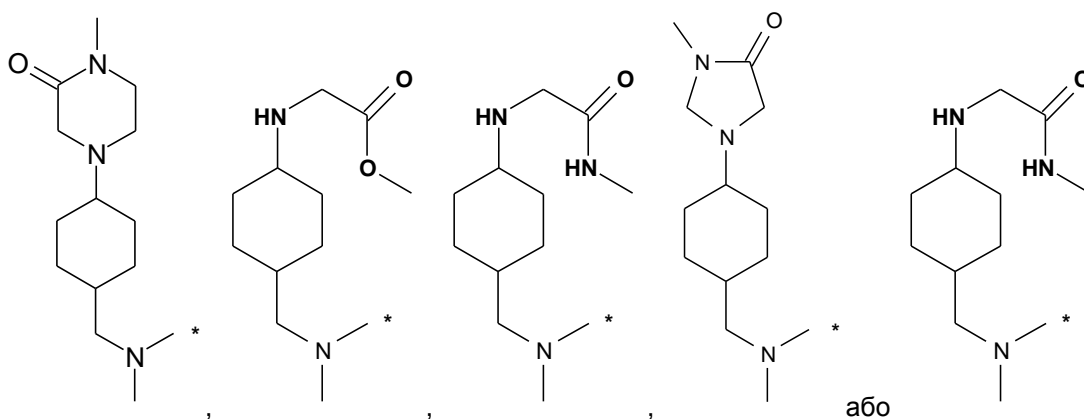
(B)ii або  $R^2$  позначає 2-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений 4-метилом,

5 (B)iii або  $R^2$  позначає 3-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений 4-метилом,

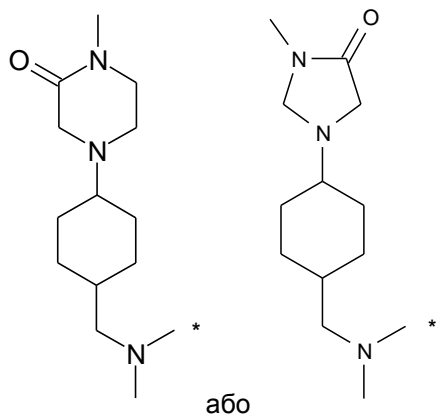
(C) або  $R^2$  позначає феніл, який містить наступні замісники: 4-метил-2-(3-морфолін-4-ілпропокси)-, 4-метил-2-гідроксикарбонілметокси-, 2-метокси-5-метил-, 4-метил-2-(2H-тетразол-5-ілметокси)-, 4-метил-2-(тіазол-5-ілметокси)-, 4-метоксикарбоніл-2-тетразол-5-ілметоксигрупу, 4-метоксикарбоніл-2-метоксигрупу, 4-метоксикарбоніл-2-тіазол-5-ілметокси)-, 4-метил-2-(2-морфолін-4-ілетокси), 2-(3-диметиламінопропокси)-4-метил-, 4-метил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етокси]-, 4-метил-2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропокси]-, 2-метоксикарбонілметокси-5-хлор-, 2-гідроксикарбоніл-метокси-5-хлор-, 5-хлор-2-(2-диметиламіноетокси)-, 5-хлор-2-(3-морфолін-4-ілпропокси)-, 5-хлор-2-(2-морфолін-4-ілетокси)-, 5-хлор-2-(3-диметиламінопропокси)-, 5-хлор-2-(3-гідроксипропокси)- або 5-хлор-2-(2-гідроксиетокси)-,

(D) або  $R^2$  позначає (приєднаний через атом C)-гетероцикл, вибраний з бензофуран-5-ілу та 1-метил-1H-індазол-5-ілу,

(E) або  $R^2$  позначає піразин-2-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 5 групою:

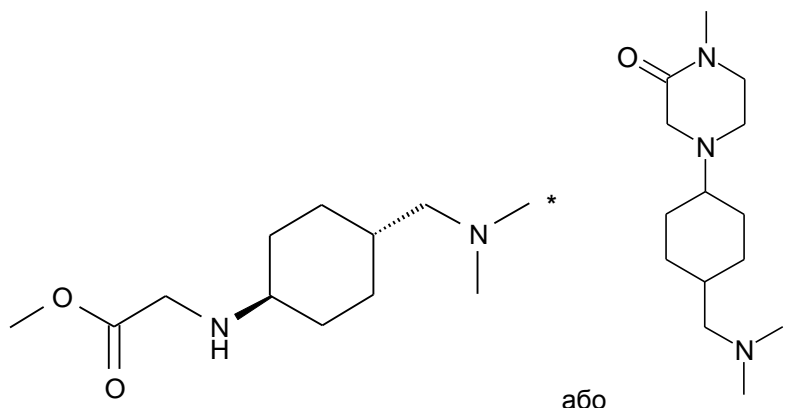


(F) або  $R^2$  позначає піридазин-3-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 6 групою:





(G) або  $R^2$  позначає піримідин-2-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений в положенні 5 групою:



У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули I або її солі, описаної в даному винаході, за умови, що якщо Z позначає  $\text{CH}_2$ , n дорівнює 0 або 1, таким чином, що, якщо n дорівнює 1, тоді  $R^1$  позначає орто-хлор, а  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: пара- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкілфеніл-, пара-(галоген- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл)феніл-, пара- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкоксифеніл-, пара-галогенфеніл-, пара-нітрофеніл-, пара-( $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкоксикарбоніл)феніл-, пара-(гідроксикарбоніл)феніл-, де феніл необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, незалежно вибрані з галогену та метилу, тоді  $R^6$  та  $R^7$  не обидва позначають етоксигрупу або метоксигрупу.

Як вже було відмічено вище, p53 означає сам білок людини, описаний у публікації Matlashewski et al. в EMBO J. 3, 3257-62 (1984), або споріднені предшественники сімейства (наприклад, p73, описаний у публікації Kaghad et al. у Cell 90, 809-19 (1997) та p63, описаний у публікації Yang et al. у Mol Cell 2, 305-16 (1998)) (в даному винаході вони також називаються p53 дикого типу) або будь-який з їх варіантів (наприклад, сплайсинговий варіант, мутант, фрагмент або ізоформу, утворену внаслідок делеції, вставки та/або обміну однієї або більшої кількості, наприклад, від 1 до 200 амінокислот), який все ще зберігає переважно не менше 1 %, більш переважно не менше 5 %, ще більш переважно не менше 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 % або більше 50 % активності p53 по пригніченню росту, наприклад, за даними дослідження пригнічення росту, описаного у публікації Pietenpol et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91, 1998-2002 (1994), та збіг амінокислотної послідовності із відповідною повною послідовністю p53 дикого типу складає не менше 20 %, більш переважно не менше 25 %, наприклад, збіг з його частковою послідовністю складає не менше 90 %. Якщо не зазначене інше, p53 звичайно означає TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63 або їх варіанти відповідно, визначені вище.

Як вже було відмічено вище, MDM2 (особливо, якщо він згадується, як MDM2 або його варіанти) звичайно означає всі гени та/або білки, які кодуються ними, які мають назви MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2, або їх варіанти. MDM4 (особливо, якщо він згадується, як MDM2 або його варіанти) означає всі гени та/або білки, які кодуються ними, які мають назви MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX, або їх варіанти.

MDM2 переважно означає MDM2, описаний у публікації EMBO J. 10, 1565-9, Fakharzadeh et al., 1991, його варіанти означають його варіанти, які все ще зв'язуються з p53 за даними дослідження, що проводять за методикою, описаною нижче (наприклад, сплайсинговий варіант, ізоформу, фрагмент, мутант або онкоген, що утворюється внаслідок делеції, вставки та/або обміну однієї або більшої кількості, наприклад, від 1 до 430 амінокислот), що відповідають повнорозмірним білкам, як це описано у першій публікації, які мають спорідненості MDM2 до p53, які переважно становлять не менше 0,5 %, більш переважно не менше 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % або найбільш переважно 50 % або більше, та які мають збіг амінокислотної послідовності з послідовністю MDM2 або HDM2, що становить не менше 20 %, більш переважно не менше 25 %, як це описано у першій публікації або як спеціально зазначено нижче. Якщо не зазначене інше, MDM2 звичайно означає MDM2, Mdm2, HDM2 або Hdm2, або їх варіанти відповідно, визначені вище.

MDM4 переважно означає MDM4, описаний у публікації Genomics 43, 34-42, Shvarts et al., 1997, його варіанти означають його варіанти, які все ще зв'язуються з p53 за даними дослідження, проведеного за методикою, описаною нижче (наприклад, сплайсинговий варіант, ізоформу, фрагмент, мутант або онкоген, утворений внаслідок делеції, вставки та/або обміну

однієї або більшої кількості, наприклад, від 1 до 430 амінокислот), які відповідають повнорозмірним білкам, як це описано у першій публікації, які мають спорідненість MDM4 до p53, що переважно складають не менше 0,5 %, більш переважно не менше 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % або найбільш переважно 50 % або більше, та що мають збіг амінокислотної послідовності з послідовністю MDM4, MDMX, HDM4 або HDM2, що складає не менше 20 %, більш переважно не менше 25 %, як це описане у першій публікації або як спеціально зазначено нижче. Якщо не зазначене інше, MDM4 звичайно означає MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX або HdmX, або їх варіанти відповідно, визначені вище.

Виражений у відсотках збіг амінокислотних послідовностей білку та його варіантів, що також часто називають гомологією, переважно визначають за допомогою програмного забезпечення, що звичайно використовується для цієї мети, такого як програмне забезпечення Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wisconsin, USA), у якому використовують алгоритм, описаний у публікації Smith and Waterman (Adv. Appl. Math. 2: 482-489 (1981)), переважно з використанням пошуку споріднених делецій при штрафі на відкриття делеції, рівному 12, та штрафі на продовження делеції, рівному 1.

При використанні в даному винаході "його варіанти" означає один або більше варіантів.

Протоонкоген являє собою нормальний ген, який може стати онкогеном внаслідок мутації або посиленого експресування. Протоонкогени кодують білки, які сприяють регулюванню росту та диференціації клітин. Протоонкогени часто приймають участь у передачі сигналів та виробленні мітогенних сигналів, звичайно за посередництвом їх білкових продуктів. Після активації протоонкоген (або його продукт) стає пухлиноіндукуючим агентом, онкогеном.

Сполуки формули (I) можуть існувати у різних ізомерних формах. При використанні в даному винаході термін "оптичний ізомер" або "стереоізомер" означає будь-яку з різних стереоізомерних конфігурацій, які можуть існувати для даної сполуки, запропонованої в даному винаході, та включає геометричні ізомери. Слід розуміти, що замісник може бути приєднаний до атому вуглецю, що є хіральною центром. Тому даний винахід включає енантіомери, діастереоізомери або рацемати сполуки. "Енантіомери" являють собою пару стереоізомерів, які є дзеркальними зображеннями, які не накладаються одне на інше. Суміш двох енантіомерів складу 1:1 називається "рацемічною" сумішшю. Цей термін використовується для позначення рацемічної суміші, якщо це є підходящим. "Діастереоізомери" є стереоізомерами, які містять не менше двох асиметричних атомів, але які не є дзеркальними зображеннями один іншого. Абсолютну стереохімічну конфігурацію описують за допомогою R-S системи Кана-Інгольда-Прелога. Якщо сполука є чистим енантіомером, тоді стереохімічну конфігурацію кожного хірального атому вуглецю можна описати, як R або S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких не встановлена, можна описати за допомогою символів (+) або (-) в залежності від напрямку, в якому вони обертають площину поляризації світла при довжині хвилі лінії D натрію (право- та лівообертальні). Деякі сполуки, описані в даному винаході, містять один або більшу кількість асиметричних центрів та тому можуть утворювати енантіомери, діастереоізомери та інші стереоізомерні форми, абсолютну стереохімічну конфігурацію яких можна позначити, як (R)- або (S)-. В обсяг даного винаходу входять всі такі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично чисті форми та суміші проміжного складу. Оптично активні (R)- та (S)-ізомери можна одержати за допомогою хіральних синтонів або хіральних реагентів або виділити за звичайними методиками. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, тоді замісники можуть бути в E або Z конфігурації. Якщо сполука являє собою дизаміщений циклоалкіл, тоді замісники циклоалкілу можуть знаходитися в цис- або транс-конфігурації. Мається на увазі, що в обсяг даного винаходу входять всі таутомерні форми.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, які зберігають біологічну ефективність та властивості сполук, запропонованих в даному винаході, та які звичайно не є небажаними в біологічному або іншому відношенні. У багатьох випадках сполуки, запропоновані у даному винаході, можуть утворювати солі з кислотою та/або основою внаслідок наявності аміногрупи та/або карбоксигруп або аналогічних їм груп.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами можна утворювати з неорганічними кислотами та з органічними кислотами, наприклад, ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромід/гідробромід, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гідрохлорид, хлортеофілонат, цитрат, етандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гіпурат, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напзилат, нікотинат, нітрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, полігалактуронат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфосаліцилат, тартрат, тозилат та

трифторацетат.

Неорганічні кислоти, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромисто-водневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту тощо.

Органічні кислоти, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту та сульфосаліцилову кислоту. Фармацевтично прийнятні солі приєднання з основою можна утворювати з неорганічними та органічними основами.

Неорганічні основи, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, амонієві основи та основи металів груп 1-12 Періодичної системи елементів. В деяких варіантах здійснення солі утворюють з літієм, натрієм, калієм, амонієм, кальцієм, магнієм, залізом, сріблом, цинком та міддю; особливо підходящі солі включають солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію.

Органічні основи, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли тощо. Деякі органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холінат, діетаноламін, діетиламін, лізин, меглумін, піперазин та трометамін.

Фармацевтично прийнятні солі, запропоновані в даному винаході, можна синтезувати з вихідної сполуки, основного або кислотного фрагменту за звичайними хімічними методиками. Звичайно такі солі можна отримати за реакцією вільних кислотних форм цих сполук із стехіометричною кількістю відповідної основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат та т. п. Na, Ca, Mg або K) або за реакцією вільних основних форм цих сполук із стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Такі реакції звичайно проводять у воді або у органічному розчиннику або в їх суміші. Звичайно, якщо це можливо, кращими є неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Переліки додаткових підходящих солей приведені, наприклад, у публікаціях "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); та "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Для цілей виділення або очищення також можна використовувати фармацевтично неприйнятні солі, наприклад, пікрати або перхлорати. Для терапевтичного застосування використовують тільки фармацевтично прийнятні солі або вільні сполуки.

Внаслідок близької спорідненості нових сполук формули (I) у вільній формі із сполуками у формі їх солей, включаючи солі, які можна використовувати як проміжні продукти, наприклад, при очищенні або ідентифікації нових сполук, будь-яка вказівка на сполуки або сполуку формули (I) вище та нижче в даному винаході слід розуміти і як вказівку на сполуку у вільній формі та/або також на одну або більше її солей, якщо це є підходящим та доцільним, а також на один або більше сольватів, наприклад, гідратів.

Будь-яка формула, приведена в даному винаході, також характеризує немічені форми, а також ізотопно-мічені форми сполук. Ізотопно-мічені сполуки мають структури, які описуються формулами, приведеними в даному винаході, за виключенням того, що один або більше атомів замінені на атоми, які мають зазначені атомні маси або масові числа. Приклади ізотопів, які можна вводити у сполуки, запропоновані в даному винаході, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору та хлору, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  відповідно. В обсяг даного винаходу входять різні ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в даному винаході, наприклад, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , та  $^{14}\text{C}$ . Такі ізотопно-мічені сполуки застосовні для вивчення метаболізму (які містять  $^{14}\text{C}$ ), кінетики реакцій (які містять, наприклад,  $^2\text{H}$  або  $^3\text{H}$ ), в методологіях детектування та візуалізації, таких як позитронна емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), включаючи дослідження розподілу лікарського засобу або субстрату у тканинах або променевою терапією пацієнтів. Зокрема, сполука, яка містить  $^{18}\text{F}$  або мічена ним, може бути особливо кращою для досліджень за допомогою ПЕТ або ОФЕКТ. Ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в даному винаході, та їх проліки звичайно можна отримати за методиками, розкритими на схемах або в прикладах та синтезах, описаних нижче, шляхом заміни реагенту, що не містить ізотопу, на легко доступний ізотопно-мічений реагент.

Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто  $^2\text{H}$  або D), може забезпечити деякі терапевтичні переваги, обумовлені їх більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеною тривалістю напіввиведення in vivo або можливістю використання менших доз, або покращенням терапевтичного індексу. Слід розуміти, що в цьому контексті дейтерій розглядається як замісники у сполуці формули (I). Концентрації такого більш

важкого ізотопу, зокрема, дейтерію, можна визначити за допомогою коефіцієнта ізотопного збагачення. Термін "коефіцієнт ізотопного збагачення" при використанні в даному винаході означає відношення вмісту ізотопу до вмісту конкретного ізотопу у природі. Якщо замісник у сполуці, запропонованій в даному винаході, означає дейтерій, тоді така сполука характеризується коефіцієнтом ізотопного збагачення для кожного позначеного атому дейтерію, рівним не менше 3500 (вміст дейтерію для кожного позначеного атому дейтерію дорівнює 52,5 %), не менше 4000 (вміст дейтерію дорівнює 60 %), не менше 4500 (вміст дейтерію дорівнює 67,5 %), не менше 5000 (вміст дейтерію дорівнює 75 %), не менше 5500 (вміст дейтерію дорівнює 82,5 %), не менше 6000 (вміст дейтерію дорівнює 90 %), не менше 6333,3 (вміст дейтерію дорівнює 95 %), не менше 6466,7 (вміст дейтерію дорівнює 97 %), не менше 6600 (вміст дейтерію дорівнює 99 %) або не менше 6633,3 (вміст дейтерію дорівнює 99,5 %).

Ізотопно-мічені сполуки формули (I) звичайно можна отримати за звичайними методиками, відомими спеціалістам в даній галузі техніки, або за методиками, аналогічними описаним у прикладах та синтезах, що додаються, з використанням ізотопно-міченого реагенту замість використовуваного раніше неміченого реагенту.

Фармацевтично прийнятні сольвати в контексті даного винаходу включають такі, у яких кристалізаційний розчинник може бути ізотопно заміщеним, наприклад, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-ДМСО.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, тобто сполуки формули (I), які містять групи, здатні виступати як донори та/або акцептори водневих зв'язків, можуть утворювати сумісні кристали з підходящими речовинами, що утворюють сумісні кристали. Ці сумісні кристали можна отримати зі сполук формули (I) за відомими методиками сумісної кристалізації. Такі методики включають подрібнення, нагрівання, сумісний перегін, сумісне плавлення або взаємодію у розчині сполуки формули (I) із речовинами, що утворюють сумісні кристали, за умов кристалізації з виділенням утворюваних таким чином сумісних кристалів. Підходящі речовини, що утворюють сумісні кристали, включають описані у WO 2004/078163. Тому даний винахід також відноситься до сумісних кристалів, що включають сполуку формули (I).

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-який та всі розчинники, диспергуючі середовища, покриття, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти, консерванти (наприклад, бактерицидні агенти, фунгіцидні агенти), ізотонічні агенти, агенти, що затримують всмоктування, солі, консерванти, лікарські засоби, стабілізатори лікарських засобів, зв'язуючі, інертні наповнювачі, розпушувачі, змащуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та аналогічні матеріали та їх комбінації, як це повинно бути відомо фахівцеві із загальною підготовкою в даній галузі техніки (див., наприклад, публікацію Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За винятком випадків, коли звичайний носій несумісний з активним інгредієнтом, мається на увазі його використання у терапевтичних або фармацевтичних композиціях.

"Комбінація" означає фіксовану комбінацію в одній разовій дозованій формі або набір компонентів для комбінованого введення, при якому сполуку формули (I) та компонент комбінації можна незалежно вводити одночасно або окремо через певні проміжки часу, переважно таким чином, щоб ці проміжки часу дозволяли компонентам комбінації робити сумісний, наприклад, синергетичний вплив.

Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки, запропонованої в даному винаході, означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка приводить до біологічної або медичної реакції суб'єкта наприклад, зменшення або інгібування активності ферменту або білку, або пом'якшення симптомів, полегшення протікання патологічних станів, уповільнення або затримки прогресування захворювання або попередження захворювання та т.п. В одному необмежувочому варіанті здійснення термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка при введенні суб'єкту ефективна (1) щонайменше для часткового ослаблення, пригнічення, попередження та/або полегшення протікання патологічного стану або порушення, або захворювання (i) опосередкованого порушенням регуляції співвідношення p53/MDM2 або (ii) зв'язаного з порушенням регуляції співвідношення p53/MDM2, або (iii) що характеризується порушенням регуляції співвідношення MDM2/p53; або (2) для зменшення або інгібування активності взаємодії p53/MDM2. У іншому необмежувочому варіанті здійснення термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка при введенні у клітину або в тканину, або у неклітинний біологічний матеріал, або у середовище ефективна щонайменше для часткового зменшення або інгібування взаємодії p53/MDM2.

При використанні в даному винаході, термін "суб'єкт" означає тварину. Звичайно твариною є ссавець. Суб'єкт також означає наприклад, приматів (наприклад, людей), корів, овець, кіз,

коне́й, соба́к, кішо́к, кроли́ків, щури́в, мише́й, ри́б, птахи́в та т.п. В деяких варіантах здійснення суб'єктом є примат. У інших варіантах здійснення суб'єктом є людина.

Як використано у цьому описі, термін "інгібувати", "інгібування" або "пригнічення" означає ослаблення або пригнічення даного патологічного стану, симптому або порушення, або захворювання або значне ослаблення вихідної біологічної активності або процесу.

Як використано у цьому описі, термін "лікувати", "лікування" будь-якого захворювання або порушення відноситься, у одному варіанті здійснення, до поліпшення протікання захворювання або порушення (тобто уповільнення, зупинку або ослаблення розвитку захворювання або щонайменше одного з його клінічних симптомів).

У іншому варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" означає поліпшення щонайменше одного фізичного параметру, включаючи ті, які можуть не відчуватися пацієнтом. У ще одному варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" означає зміну протікання захворювання або порушення, фізичну (наприклад, стабілізацію симптому, що проявляється) або фізіологічну, (наприклад, стабілізацію фізикального параметру), або і те, і інше. У ще одному варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" означає попередження або затримку початку або розвитку, або прогресування захворювання або порушення.

При використанні в даному винаході суб'єкт "потребує" лікування, якщо лікування зробить на такий суб'єкт сприятливий біологічний або медичний вплив або покращить якість його життя.

При використанні в даному винаході (особливо у формулі винаходу), терміни, що використовуються у однині, включають множину, та навпаки, якщо в даному винаході не зазначено інше та якщо це явно не протирічить контексту.

Всі методик, описані в даному винаході, можна проводити у будь-якому підходящому порядку, якщо в даному винаході не зазначено інше та якщо це явно не протирічить контексту. Використання будь-якого та всіх прикладів або вказівок на типові значення (наприклад, "такий як") в даному винаході призначене просто для кращого опису даного винаходу та не накладає обмеження на обсяг даного винаходу, що визначається формулою винаходу.

Будь-який асиметричний атом (наприклад, вуглецю та т.п.) сполуки (сполук), запропонованої в даному винаході, може знаходитися в рацемічній або енантімерно збагаченій формі, наприклад, у (R)-, (S)- або (R, S)-конфігурації. У деяких варіантах здійснення кожен асиметричний атом характеризується енантімерним надлишком у (R)- або (S)-конфігурації, що становить не менше 50 %, енантімерним надлишком, що становить не менше 60 %, енантімерним надлишком, що становить не менше 70 %, енантімерним надлишком, що становить не менше 80 %, енантімерним надлишком, що становить не менше 90 %, енантімерним надлишком, що становить не менше 95 %, або енантімерним надлишком, що становить не менше 99 %. Замісники атомів, що утворюють кратний зв'язок, якщо це можливо, можуть знаходитися у цис- (Z)- або транс- (E)-формі.

Тому при використанні в даному винаході сполука, запропонована в даному винаході, може знаходитися у формі одного з можливих ізомерів, поворотних ізомерів, атропізомерів, таутомерів або їх сумішей, наприклад, у вигляді в основному чистих геометричних (цис- або транс-) ізомерів, діастереоізомерів, оптичних ізомерів (антиподів), рацематів або їх сумішей.

Суміші ізомерів, які отримують у контексті даного винаходу, за методикою, відомою спеціалістам в даній галузі техніки, можна розділити на окремі ізомери; діастереоізомери можна розділити, наприклад, шляхом розподілення у багатофазній суміші розчинників, перекристалізацією та/або за допомогою хроматографічного розділення, наприклад, на силікагелі, або, наприклад, за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску на колонці із оберненою фазою; та рацемати можна розділити, наприклад, шляхом утворення солей з оптично чистими солеутворюючими реагентами, та отримувати таким чином суміш діастереоізомерів розділити, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації або за допомогою хроматографії на колонках з оптично активними речовинами.

Всі отримані рацемати кінцевих або проміжних продуктів можна розділити на оптичні антиподи за відомими методиками, наприклад, шляхом розділення солей їх діастереоізомерів, отриманих з оптично активною кислотою або основою, з наступним виділенням оптично активної кислоти або основи. Зокрема, таким чином можна використовувати основний фрагмент, щоб розділити сполуки, запропоновані в даному винаході, на оптичні антиподи, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації солі, утвореної з оптично активною кислотою, наприклад, винною кислотою, дибензоїлвинною кислотою, діацетилвинною кислотою, ди-О, О'-п-толуоїлвинною кислотою, мигдальною кислотою, яблучною кислотою або камфор-10-сульфоною кислотою. Рацемічні продукти також можна розділити за допомогою хіральної хроматографії, наприклад, вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хірального сорбенту.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, отримують у вільній формі, у вигляді їх солей або у вигляді їх пролікарських похідних.

Якщо у одній молекулі містяться і основна група, і кислотна група, тоді сполуки, запропоновані в даному винаході, також можуть утворювати внутрішні солі, наприклад, цвіттеріонні молекули.

Даний винахід також відноситься до проліків сполук, запропонованих в даному винаході, які *in vivo* перетворюються у сполуки, запропоновані в даному винаході. Проліки являють собою активну або неактивну сполуку, яка після введення суб'єкту хімічно змінюється внаслідок фізіологічного впливу *in vivo*, такого як гідроліз, метаболізм та т.п., з перетворенням у сполуку, запропоновану в даному винаході. Методики приготування та застосування проліків та їх застосовність добре відомі спеціалістам в даній галузі техніки. Проліки можна за характером розділити на дві неексклюзивні категорії, проліки-біологічні попередники та проліки-носії. Див. публікацію *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Звичайно проліки-біологічні попередники є сполуками, які неактивні або мають низьку активність у порівнянні з активною лікарською сполукою, та містять одну або більше захисних груп, та перетворюються у активну форму внаслідок метаболізму або сольволізу. І активна форма проліків, і будь-який вивільнений продукт метаболізму повинні мати прийнятно низьку токсичність.

Проліки-носії є лікарськими сполуками, які містять фрагмент-переносник, наприклад, які покращують всмоктування та/або локалізують вивільнення в центрі (центрах) впливу. Для таких проліків-носіїв переважно, щоб зв'язок між лікарським фрагментом та фрагментом-переносником був ковалентним, проліки були неактивними або менш активними, ніж лікарська сполука, та будь-який вивільнений фрагмент-переносник був в прийнятному ступені нетоксичним. У випадку проліків, для яких фрагмент-переносник призначений для посилення всмоктування, вивільнення фрагменту-переносника звичайно повинно бути швидким. В інших випадках переважно використовувати фрагмент, який забезпечує повільне вивільнення, наприклад, деякі полімери або інші фрагменти, такі як циклодекстрини. Проліки-носії, наприклад, можна використовувати для покращення однієї або більшої кількості наступних характеристик: збільшення ліпофільності, збільшення тривалості фармакологічного впливу, покращення специфічності на ділянці впливу, зменшення токсичності та кількості побічних реакцій та/або покращення характеристик лікарського препарату (наприклад, стабільності, розчинності у воді, пригнічення небажаних органолептичних або фізико-хімічних характеристик). Наприклад, ліпофільність можна збільшити шляхом утворення складних ефірів (а) гідроксигруп ліпофільними карбоновими кислотами (наприклад, карбоною кислотою, що містить щонайменше один ліпофільний фрагмент) або (b) карбоксигруп з ліпофільними спиртами (наприклад, зі спиртом, що містить щонайменше один ліпофільний фрагмент, наприклад, аліфатичними спиртами).

Типовими проліками є, наприклад, ефіри вільних карбонових кислот та S-ацилпохідні тіолів та O-ацилпохідні спиртів або фенолів, де ацил має значення, визначене в даному винаході. Підходящими проліками часто є фармацевтично прийнятні складноефірні похідні, які шляхом сольволізу у фізіологічних умовах перетворюються у вихідну карбонову кислоту, наприклад, нижч. алкілові складні ефіри, циклоалкілові складні ефіри, нижч. алкенілові складні ефіри, бензилові складні ефіри, моно- або дизаміщені нижч. алкілові складні ефіри, такі як омега- (аміно, моно- або ди-нижч. алкіламіно-, карбокси-, нижч. алкоксикарбоніл)-нижч. алкілові складні ефіри, альфа-(нижч. алканоїлокси-, нижч. алкоксикарбоніл- або ди-нижч. алкіламінокарбоніл)-нижч. алкілові складні ефіри, такі як півалоїлоксиметиловий ефір та т. п., що звичайно застосовуються в даній галузі техніки. Крім того, аміни маскують шляхом утворення похідних арилкарбонілоксиметилу, які *in vivo* розщеплюються естеразами з вивільненням вільного лікарського засобу та формальдегіду (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Крім того, лікарські засоби, які містять кислотну групу NH, таку як імідазольну, імідну, індольну та т.п., маскують за допомогою N-ацилоксиметильних груп (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Гідроксигрупи маскують шляхом утворення складних та простих ефірів. У EP 039051 (Sloan and Little) розкриті проліки, що є основами Маніха гідроксамових кислот, їх одержання та застосування. Для проліків нижч. алкіл означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл.

Крім того, сполуки, запропоновані в даному винаході, включаючи їх солі, також можна отримати у формі їх гідратів або з включенням інших розчинників, що використовуються для їх кристалізації.

Другим об'єктом даного винаходу є фармацевтичні композиції, які містять сполуку, запропоновану в даному винаході. Таким чином, даний винахід відноситься до

- фармацевтичних композицій, які включають (тобто які утримують або містять у собі)

сполуку формули (I), визначену в даному винаході, та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв/інертних наповнювачів;

- фармацевтичних композицій, які включають сполуку формули (I), визначену в даному винаході, у терапевтично ефективній кількості та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв/інертних наповнювачів.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає: сполуку, запропоновану в даному винаході, та фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтичну композицію можна приготувати для конкретних шляхів введення, таких як пероральне введення, парентеральне введення та ректальне введення тощо. Крім того, фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, можна приготувати в твердій формі (включаючи без накладання обмежень капсули, таблетки, пігулки, гранули, порошки або супозиторії) або у рідкій формі (включаючи без накладання обмежень розчини, суспензії або емульсії). Фармацевтичні композиції можна піддати звичайній фармацевтичній обробці, такій як стерилізація, та/або вони можуть містити звичайні інертні розріджувачі, змащуючі агенти або буферні агенти, а також допоміжні речовини, такі як консерванти, стабілізатори, змочуючі агенти, емульгатори та буферні агенти та т. п.

Звичайно фармацевтичні композиції є таблетками або капсулами з желатину, що включають активний інгредієнт, а також

а) розріджувачі, наприклад, лактозу, декстрозу, сахарозу, маніт, сорбіт, целюлозу та/або гліцин;

б) змащуючі агенти, наприклад, діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту, її магнієву або кальцієву сіль та/або поліетиленгліколь; для таблеток також

с) зв'язуючі, наприклад, алюмосилікат магнію, крохмальну пасту, желатин, трагакантову камедь, метилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози та/або полівінілпіролідон; за необхідності

д) розпушувачі, наприклад, крохмалі, агар, альгінову кислоту або її натрієву сіль, або шипучі суміші; та/або

е) абсорбенти, барвники, ароматизатори та підсолоджувачі.

На таблетки за методиками, відомими в даній галузі техніки, можна нанести плівкове покриття або ентросолюбільне покриття.

Композиції, що підходять для перорального введення, включають сполуку, запропоновану в даному винаході, у ефективній кількості у вигляді таблеток, коржів, водних або масляних суспензій, диспергуємих порошків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул або сиропів, або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, отримують за будь-якою методикою, відомою в даній галузі техніки для приготування фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити один або більшу кількість агентів, вибраних з групи, що включає підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти, щоб отримати фармацевтично привабливі та маючі приємний смак препарати. Таблетки можуть містити активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними інертними наповнювачами, які є підходящими для виготовлення таблеток. Цими інертними наповнювачами є, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі та розпушуючі агенти, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі агенти, наприклад, крохмаль, желатин або камедь акації; та змащуючі агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки не містять покриття або на них за відомими методиками наносять покриття для затримки розкладу та всмоктування в шлунково-кишковому тракті, що забезпечує безперервний вплив впродовж більш тривалого періоду часу. Наприклад, можна використовувати таку уповільнюючу речовину, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Препарати для перорального застосування також можуть являти собою капсули з твердого желатину, в яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або капсули з м'якого желатину, в яких активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковим маслом.

Деякі композиції для ін'єкцій являють собою ізотонічні водні розчини або суспензії, а супозиторії переважно готують з емульсій або суспензій жирів. Зазначені композиції можна стерилізувати та/або додавати до них допоміжні речовини, такі як консервуючі, стабілізуючі, змочуючі або емульгуючі агенти, стимулятори розчинення, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буферні агенти. Крім того, вони також можуть містити інші терапевтично цінні речовини. Зазначені композиції готують за звичайними технологіями змішування, гранулювання або нанесення покриттів та вони містять приблизно 0,1-75 % або містять приблизно 1-50 %

активного інгредієнту.

Композиції, що підходять для крізьшкірного введення, включають сполуку, запропоновану в даному винаході, у ефективній кількості з підходящим носієм. Носії, що підходять для крізьшкірного введення, включають вбирувані фармакологічно прийнятні розчинники, що сприяють проникненню через шкіру реципієнта. Наприклад, пристрої для крізьшкірного введення являють собою пов'язку, що включає захисний шар, резервуар, що містить сполуку необов'язково з носіями, необов'язково бар'єр, що регулює доставку сполуки через шкіру реципієнта із заданою швидкістю впродовж пролонгованого періоду часу, та засобу закріплення пристрою на шкірі.

Композиції, що підходять для місцевого введення, наприклад, на шкіру та у очі, включають водні розчини, суспензії, мазі, креми, гелі або розпилювані композиції, наприклад, для подачі у вигляді аерозолі тощо. Такі пристрої місцевої дії є особливо підходящими для впливу на шкіру, наприклад, для лікування раку шкіри, наприклад, для використання як профілактичних засобів у сонцезахисних кремах, лосьйонах, аерозольних препаратах тощо. Тому вони є особливо підходящими для використання в засобах місцевої дії, включаючи косметичні, добре відомі в даній галузі техніки. Вони можуть містити солюбілізатори, стабілізатори, агенти, що регулюють тонічність, буферні агенти та консерванти.

При використанні в даному винаході місцеве введення також може являти собою інгаляційне або назальне введення. Звичайно введення проводять у вигляді сухого порошку (окремо або у вигляді суміші, наприклад, сухої суміші з лактозою, у вигляді сумішей з компонентами, наприклад, з фосфоліпідами) за допомогою інгалятора для сухих порошоків або у вигляді аерозольного спрею, що подається з контейнера, що знаходиться під тиском, за допомогою насосу, розпорошуючого пристрою, атомізатору або пристрою типу небулайзер з використанням або без використання підходящого пропеленту.

Даний винахід додатково забезпечує безводні фармацевтичні композиції та дозовані форми, що включають сполуки, запропоновані в даному винаході, у вигляді активних інгредієнтів, оскільки вода може сприяти розкладанню певних сполук.

Безводні фармацевтичні композиції та лікарські форми даного винаходу можуть бути одержані, використовуючи безводні інгредієнти або інгредієнти з низьким вмістом води в умовах низької вологості. Безводна фармацевтична композиція може одержуватися та зберігатися таким чином, щоб підтримувалися безводні властивості. Відповідно, безводні композиції переважно пакувати у матеріали, що, як відомо, запобігають взаємодії з водою, таким чином, що їх можна включити у придатні набори препаратів. Приклади підходящих пакувальних засобів включають, не обмежуючись наведеними, герметично запечатувану фольгу, пластмаси, контейнери для разових доз (наприклад, флакони), блістерні упакування та стрічкові упакування.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій та дозованих форм, які включають один або більшу кількість агентів, які зменшують швидкість, з якою буде розкладатися сполука, запропонована в даному винаході, як активний інгредієнт. Такі агенти, які в даному винаході називають "стабілізаторами", включають, але не обмежуються тільки ними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота буферні агенти, регулюючі рН, або сольові буферні агенти та т. п.

Третім об'єктом даного винаходу є застосування сполук, запропонованих в даному винаході, як лікарських засобів. Кращі сполуки формули (I) мають цінні фармакологічні характеристики, описані вище та нижче в даному винаході. Таким чином, даний винахід відноситься до:

- сполуки формули (I), визначеної в даному винаході як фармацевтичний засіб/призначеної для застосування як фармацевтичний засіб;

- сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, як лікарський засіб/призначеної для застосування як лікарський засіб;

- сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, призначеної для лікування/призначеної для застосування для лікування у суб'єкта порушення або захворювання, опосередкованого активністю MDM2 та/або MDM4;

- застосування сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування у суб'єкта порушення або захворювання, опосередкованого активністю MDM2 та/або MDM4;

- застосування сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, для лікування у суб'єкта порушення або захворювання, опосередкованого активністю MDM2 та/або MDM4;

- застосування сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, для опосередкування активності MDM2 та/або MDM4;

- застосування сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, для лікування



порушення або захворювання, вибраного з групи, яка включає: проліферативне порушення або захворювання;

- застосування сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, для лікування порушення або захворювання, вибраного з групи, яка включає: порушення або захворювання, у

якому приймає участь імунна система;

- застосування сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, для лікування проліферативного порушення або захворювання, вибраного з групи, яка включає: ракові або пухлинні захворювання, такі як доброякісні або злоякісні пухлини, саркома, така як ліпосаркома, рабдоміосаркома або рак кістки, наприклад, остеосаркома, карцинома, така як карцинома головного мозку, нирок, печінки, надниркових, сечового міхура, молочної залози, шлунку, яєчників, товстої кишки, прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, легені, піхви або щитовидної залози, гліобластома, множинна мієлома, рак шлунково-кишкового тракту, особливо карцинома товстої кишки або колоректальна аденома, пухлина голови та шиї, меланома, гіперплазія передміхурової залози, неоплазія, неоплазія епітеліального характеру, лейкоз або лімфома, така як В- або Т-клітинна, та метастазування у інші органи), вірусні інфекції (наприклад, герпес, папілома, ВІЛ (вірус імунodefіциту людини), саркома Капоши, вірусний гепатит);

- застосування сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, для лікування порушення або захворювання, у якому приймає участь імунна система, вибраного з групи, яка включає: аутоімунні захворювання або імунні захворювання, що виникають внаслідок трансплантації (такі як ревматоїдний артрит, "трансплантат проти хазяїна", системний червоний вовчак, синдром Шегрена, розсіяний склероз, тиреоїдит Хашимото, поліміозит), хронічні запальні патологічні стани, такі як астма, остеоартрит, атеросклероз, хвороба Крона, або запальні або алергічні патологічні стани шкіри, наприклад, псоріаз, контактний дерматит, atopічний дерматит, гніздна alopecія, поліморфна еритема, герпетичний дерматит, склеродермія, вітиліго, алергічний васкуліт, уртикарія, булезний pemфігоїд, pemфігус, набутий булезний епідермоліз, або інші запальні або алергічні патологічні стани шкіри, гіперпроліферативні порушення (наприклад, синдром Лі-Фраумені);

- способу модулювання активності MDM2 та/або MDM4 у суб'єкта що включає стадію введення суб'єкту сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, у терапевтично ефективній кількості;

- способу лікування порушення або захворювання, опосередкованого активністю MDM2 та/або MDM4, що включає стадію введення суб'єкту сполуки формули (I), визначеної в даному винаході, у терапевтично ефективній кількості;

- способу модифікації активності MDM2 та/або MDM4 в клітині, що включає взаємодію зазначеної клітини із сполукою формули (I), визначеною в даному винаході, у ефективній кількості.

Згідно з винаходом цілковито неочікувано було встановлено, що сполуки формули (I) мають сприятливі фармакологічні характеристики та порушують зв'язуючу взаємодію (що в даному винаході також називається взаємодією p53/MDM2 та p53/MDM4 або тільки взаємодією p53/MDM2) між p53, з одного боку, та MDM2 та/або MDM4 або їх варіантами (особливо онкогенними), які все ще здатні зв'язуватися з p53, з іншого боку.

Ефективність сполук формули (I) та їх солей, як модуляторів, що впливають на взаємодію, можна продемонструвати так, як описано у WO98/01467 (який, особливо у відношенні досліджень, включений в даний винахід як посилання) або, переважно, наступним чином:

Дослідження переносу енергії флуоресценції з розділенням у часі (TR-FRET)

Інгібування взаємодій p53-Hdm2 та p53-Hdm4 досліджують за допомогою переносу енергії флуоресценції з розділенням у часі (TR-FRET). Перенос енергії флуоресценції (або ферстерівський перенос енергії) являє собою перенос енергії між флуоресцентними молекулами, донором та акцептором. Для проведення цього дослідження використовують білок MDM2 (амінокислоти 2-188) та білок MDM4 (амінокислоти 2-185), мічений С-кінцевим біотиновим фрагментом, у комбінації з міченим європієм стрептавідином (Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA, USA), який виступає як флуорофор-донор. Мічений за допомогою Cy5 пептид, отриманий з p53, Cy5-TFSDLWKLL (p53 aa18-26), є акцептором енергії. Після збудження молекули донора при 340 нм зв'язуюча взаємодія між MDM2 або MDM4 та пептидом p53 індукує перенос енергії та посилює сигнал при довжині хвилі випромінювання акцептору, рівній 665 нм. Порушення утворення комплексу p53-MDM2 або p53-MDM4 внаслідок приєднання молекули інгібітору до сайту зв'язування p53 у MDM2 або MDM4 приводить до посилення випромінювання донору при 615 нм. Результати аналізу, отримані за допомогою радіометричного дослідження FRET, розраховують за необробленими даними для двох окремих сигналів флуоресценції,

виміряних у режимі з розділенням у часі (швидкість рахунку 665 нм/швидкість рахунку 615 нм×1000).

Дослідження проводять в білих 1536-лункових планшетах для мікротитрування (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Germany) при кінцевому об'ємі, рівному 3,1 мкл, шляхом об'єднання 100 нл сполук, розведених сумішшю 90 % ДМСО/10 % H<sub>2</sub>O (кінцева концентрація ДМСО 3,2 %), з 2 мкл міченого європійем стрептавідину (кінцева концентрація 2,5 нМ) в буфері для проведення реакції (3ФФ, 125 мМ NaCl, 0,001 % Novexin (складається з вуглеводневих полімерів (полімери Novexin), розроблений для підвищення розчинності та стабільності білків; Novexin Ltd., Cambridgeshire, United Kingdom), желатин 0,01 %, 0,2 % Pluronic (блок-співполімер етиленоксиду та пропіленоксиду, BASF, Ludwigshafen, Germany), 1 мМ ДТТ), потім додають 0,5 мкл MDM2-Bio або MDM4-Bio, розведених буфером для аналізу (кінцева концентрація 10 нМ). Розчин попередньо інкубують при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин, потім додають 0,5 мкл пептиду Cy5-p53 в буфері для аналізу (кінцева концентрація 20 нМ). Інкубують при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, потім планшети зчитують. Для дослідження зразків використовують багаторежимний пристрій зчитування мікропланшетів Analyst GT (Molecular Devices) при наступних налаштуваннях: дихроїчне дзеркало 380 нм, збудження 330 нм, випромінювання донору 615 нм та випромінювання акцептору 665 нм. Значення IC<sub>50</sub> розраховують шляхом апроксимації кривих за допомогою програмного забезпечення XLfit. Якщо не зазначене інше, тоді реагенти купують у фірми Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA.

Даний винахід також відноситься до нових аспектів описаних вище досліджень.

Краще, якщо сполуки, описані в даному винаході, інгібують взаємодію p53-Hdm2 та взаємодію p53-Hdm4 із значеннями IC<sub>50</sub>, рівними від 0,0003 до 100 мкМ, переважно від 0,0003 до 25 мкМ.

Дані по інгібуванню p53-Hdm2 та p53-Hdm4 типовими сполуками, запропонованими в даному винаході, представлені в Таблиці 2, приведеній нижче в даному винаході.

Внаслідок свого інгібуючого впливу на взаємодію p53/MDM2 та/або p53/MDM4 сполуки формули (I) у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі застосовні для лікування патологічних станів, які опосередковані активністю (включаючи нормальну активність або, переважно, надактивність) MDM2 та/або MDM4, або їх варіантів відповідно, як це описано, таких як проліферативні та/або запальні патологічні стани, наприклад, шляхом активації взаємодії P53/MDM2, та/або які є чутливими (що означає, переважно терапевтично сприятливим чином) до інгібування взаємодії p53/MDM2, найбільш переважно захворювання або порушення, зазначеного нижче в даному винаході.

Кращою є сполука формули (I), призначена для застосування, або її застосування для лікування захворювання або порушення, яке піддається лікуванню сполукою формули (I), переважно вибраною з числа захворювань, обумовлених порушенням регуляції клітинного циклу або, переважно, апоптозом: наприклад, захворювань, у яких приймає участь імунна система, наприклад, аутоімунних захворювань або імунних захворювань, що виникають внаслідок трансплантації (таких як ревматоїдний артрит, "трансплантат проти хазяїна", системний червоний вовчак, синдром Шегрена, розсіяний склероз, тиреоїдит Хашимото, поліміозит), хронічних запальних патологічних станів, таких як астма, остеоартрит, атеросклероз, хвороба Крона, або запальних або алергічних патологічних станів шкіри, наприклад, псоріазу, контактного дерматиту, atopічного дерматиту, гніздної alopecії, поліморфної еритеми, герпетичного дерматиту, склеродермії, вітиліго, алергічного васкуліту, уртикарії, булезного пемфігоїду, пемфігусу, набутого булезного епідермолізу або інших запальних або алергічних патологічних станів шкіри, гіперпроліферативних порушень (наприклад, синдрому Лі-Фраумені), ракових та пухлинних захворювань, таких як доброякісні та злоякісні пухлини, саркоми, такої як ліпосаркома, рабдіоміосаркоми або раку кістки, наприклад, остеосарком, карциноми, такої як карцинома головного мозку, нирок, печінки, надниркових, сечового міхура, молочної залози, шлунку, яєчників, товстої кишки, прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, легені, піхви або щитовидної залози, гліобластоми, множинної мієломи, раку шлунково-кишкового тракту, особливо карциноми товстої кишки або колоректальної аденоми, пухлин голови та шиї, меланоми, гіперплазії передміхурової залози, неоплазії, неоплазії епітеліального характеру, лейкозу або лімфоми, такої як В- або Т-клітинна, та метастазування у інші органи), вірусних інфекцій (наприклад, герпесу, папіломи, ВІЛ (вірус імунодефіциту людини), саркоми Капоши, вірусного гепатиту) або інших захворювань, наприклад, таких, при яких порушена регуляція взаємодії p53/MDM2 та/або p53/MDM4, та/або які чутливі до інгібування взаємодії p53/MDM2 та/або взаємодії p53/MDM4.

Четвертим об'єктом даного винаходу є комбінації, які містять сполуку формули (I) та один або більше додаткових активних інгредієнтів. Таким чином, даний винахід відноситься до

- комбінації, переважно фармацевтичної комбінації, що містить сполуку формули (I) у терапевтично ефективній кількості та один або більше терапевтично активних засобів, переважно антипроліферативних засобів;

5 - об'єднаної фармацевтичної композиції, призначеної для одночасного або послідовного введення, яка містить сполуку формули (I), визначену в даному винаході, у терапевтично ефективній кількості; один або більше компонентів комбінації у терапевтично ефективній кількості (кількостях), переважно антипроліферативних засобів; один або більше фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів;

10 - об'єднаної фармацевтичної композиції, визначеної в даному винаході, призначеної для (i) використання як лікарський засіб, (ii) призначеної для застосування для лікування порушення або захворювання, опосередкованого активністю MDM2 та/або MDM4, (iii) використання у способі лікування порушення або захворювання, опосередкованого активністю MDM2 та/або MDM4.

15 Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I) (або фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I)) для лікування одного або більшої кількості захворювань, зазначених вище та нижче, при якому захворювання реагує або реагують (сприятливим чином, наприклад, з частковим або повним усуненням одного або більшої кількості його симптомів аж до повного виліковування або ремісії) на інгібування взаємодії p53/MDM2, особливо, коли MDM2 або MDM4, та/або їх варіант проявляє (наприклад, у контексті  
20 інших механізмів регуляції, внаслідок надекспресування, мутації та т.п.) неадекватно високу активність або таку, що перевищує нормальну.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I) для індукування уповільнення клітинного циклу або, переважно, зупинки та/або апоптозу у клітинах, що містять p53 або його варіанти, які ще є активними, для сенситивізації клітин по відношенню до  
25 одного або більшої кількості додаткових фармацевтично активних засобів, таких як речовина, що індукує апоптоз та/або уповільнення або зупинку клітинного циклу, та для захисту нормальних клітин за допомогою хіміотерапевтичних засобів шляхом індукування уповільнення або зупинки клітинного циклу до лікування одним або більшою кількістю інших хіміотерапевтичних засобів, до застосування для надання нормальним клітинам стійкості до  
30 хіміотерапевтичних засобів та/або лікування, та/або до застосування для захисту клітин від токсичних побічних ефектів, викликаних хіміотерапевтичними засобами або лікуванням, таких як побічні ефекти, що приводять до мукозиту, стоматиту, ксеростомії, шлунково-кишкових порушень та/або алопеції.

Всі ці об'єкти є кращими варіантами здійснення даного винаходу.

35 Також існують методики, які демонструють протипухлинну активність сполук формули (I) *in vivo*.

Наприклад, самок, позбавлених вилочкової залози мишей nu/nu Harlan (Indianapolis, Indiana, USA) з трансплантованими підшкірно остеосаркомами SJSA-1 людини можна використовувати для визначення протипухлинної активності інгібіторів взаємодії p53/MDM2. У день 0 тваринам,  
40 яким перорально даний наркоз за допомогою Forene® (1-хлор-2,2,2-трифторетилдифторметиловий ефір, Abbot, Wiesbaden, Germany), у лівий бік під шкіру шляхом ін'єкції вводять  $3 \times 10^6$  клітин. Коли об'єм пухлини досягає  $100 \text{ мм}^3$ , мишей випадковим чином ділять на групи по 6-8 тварин та починають лікування. Лікування проводять впродовж 2-3 тижнів шляхом проведеного 2 рази на добу (або рідше) перорального, внутрішньовенного або  
45 внутрішньочеревинного введення сполуки формули (I) у підходящому розріджувачі у необхідних дозах. Пухлини вимірюють штангенциркулем два рази на тиждень та розраховують об'єм пухлин.

Як альтернативу лінії клітин SJSA-1 таким же чином можна використовувати інші лінії клітин, наприклад,

50 - лінію клітин карциноми товстої кишки HCT116 (ATCC No. CCL-247);  
- лінію клітин карциноми передміхурової залози LNCaP клон FGC (ATCC No. CRL-1740);  
- лінію клітин карциноми товстої кишки RKO (ATCC No. CRL-2577);  
- лінію клітин фібросаркоми HT1080 (ATCC No. CCL-121);  
- лінію клітин злоякісної меланоми A375 (ATCC No. CRL-1619),  
55 - лінію клітин великоклітинної карциноми легенів NCI-H460 (ATCC No. HTB-177);  
- хоріокарциноми JEG-3 (ATCC No. HTB-36)  
- карциноми епітелію протоків молочної залози ZR-75-1 (ATCC No. CRL-1500).

Сполуку формули (I) також можна з успіхом використовувати у комбінації з іншими антипроліферативними сполуками. Такі антипроліферативні сполуки включають, але не  
60 обмежуються тільки ними, інгібітори ароматази; антиестрогени; інгібітори топоізомерази I;

інгібітори топоізомерази II; сполуки, активні по відношенню до мікротрубочок; алкілюючі сполуки; інгібітори гістондеацетилази; сполуки, які індукують процеси диференціації клітин; інгібітори циклооксигенази; інгібітори MMP; інгібітори mTOR, такі як RAD001; протипухлинні антиметаболіти; сполуки платини; сполуки, призначені для вибіркового впливу/зменшення активності протеїн- або ліпідкінази та інші антиангіогенні сполуки; сполуки, які призначені для вибіркового впливу/зменшення або інгібування активності протеїн- або ліпідфосфатази; агоністи гонадореліну; антиандрогени; інгібітори метіонінамінопептидази; бісфосфонати; модифікатори біологічної відповіді; антипроліферативні антитіла, такі як HCD122; інгібітори гепаранази; інгібітори онкогенних ізоформ Ras; інгібітори теломерази; інгібітори протеосоми; сполуки, що застосовуються при лікуванні злоякісних захворювань крові, такі як флударабін; сполуки, які призначені для вибіркового впливу, зменшення або інгібування активності Flt-3, такі як PKC412; інгібітори Hsp90, такі як 17-AAG (17-аліламіногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламіноетиламіно-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, які випускаються фірмою Conforma Therapeutics, та AU922; темозоломід (ТЕМОДАЛ™); інгібітори кінезинового білку веретена, такі як SB715992 або SB743921, які випускаються фірмою GlaxoSmithKline, або пентамідин/хлорпромазин, які випускаються фірмою CombinatoRx; інгібітори PI3K, такі як BEZ235; інгібітори RAF, такі як RAF265; інгібітори MEK, такі як ARRY142886, що випускається фірмою Array PtoPharma, AZD6244, що випускається фірмою AstraZeneca, PD181461, що випускається фірмою Pfizer, лейковорин, засоби, які зв'язують EDG, протилейкозні сполуки, інгібітори рибонуклеотидредуктази, інгібітори S-аденозилметіоніндекарбоксилази, регулятори апоптозу, антипроліферативні антитіла або інші хіміотерапевтичні сполуки. Крім того, альтернативно або на додаток їх можна використовувати у комбінації з іншими методиками боротьби з пухлинами, включаючи хірургію, застосування іонізуючого випромінювання, фотодинамічну терапію, імплантати, наприклад, разом з кортикостероїдами, гормонами, або їх можна використовувати як радіосенсибілізатори. Крім того, у протизапальне та/або антипроліферативне лікування включають комбінації з протизапальними лікарськими речовинами. Також можлива комбінація з антигістамінними лікарськими речовинами, бронхорозширюючими лікарськими засобами, НСПЗЗ (нестероїдні протизапальні засоби) або антагоністами хемокинових рецепторів.

Термін "інгібітор ароматази" при використанні в даному винаході означає сполуку, яка інгібує продукування естрогену, тобто перетворення субстратів андростендіону та тестостерону у естрон та естрадіол відповідно. Термін включає, але не обмежується тільки ними, стероїди, переважно атаместан, екземестан та форместан та переважно, нестероїдні сполуки, переважно аміноглютетимід, роглетимід, піроглютетимід, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол та летрозол. Екземестан можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою АРОМАЗИН. Форместан можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ЛЕНТАРОН. Фадрозол можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою АФЕМА. Анастрозол можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою АРИМІДЕКС. Летрозол можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ФЕМАРА або ФЕМАР. Аміноглютетимід можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ОРІМЕТЕН. Комбінація, запропонована в даному винаході, що включає хіміотерапевтичний засіб, який являє собою інгібітор ароматази, є особливо підходящою для лікування гормонально-рецепторопозитивних пухлин, наприклад, пухлин молочної залози.

Термін "антиестроген" при використанні в даному винаході відноситься до сполуки, яка протидіє впливу естрогенів на рівні естрогенного рецептору. Термін включає, але не обмежується тільки ними, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен та ралоксифенгідрохлорид. Тамоксифен можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою НОЛВАДЕКС. Ралоксифенгідрохлорид можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ЕВІСТА. Фулвестрант можна приготувати так, як це розкрито у US4659516, або його можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ФАСЛОДЕКС. Комбінація, запропонована в даному винаході, що включає хіміотерапевтичний засіб, який являє собою антиестроген, є особливо корисною для лікування естрогенних рецепторопозитивних пухлин, наприклад, пухлин молочної залози.

Термін "антиандроген" при використанні в даному винаході відноситься до будь-якої сполуки, яка може інгібувати біологічний вплив андрогенних гормонів, та включає, але не обмежується тільки ними, бікалутамід (КАСОДЕКС™), який можна приготувати, наприклад, так,

як це розкрито у US4636505.

Термін "агоніст гонадореліну" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, абарелікс, гoserелін та гoserелінацетат. Гoserелін розкритий у US4100274 та його можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ЗОЛАДЕКС. Абарелікс можна приготувати, наприклад, так, як це розкрито у US5843901.

Термін "інгібітор топоізомерази I" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, топотекан, гіматекан, іринотекан, камптотецин та його аналоги, 9-нітрокамптотецин та макромолекулярний кон'югат камптотецину PNU-166148 (сполука A1 в WO99/17804). Іринотекан можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою КАПМТОСАР. Топотекан можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ГІКАМТИН.

Термін "інгібітор топоізомерази II" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, антрацикліни, такі як доксорубіцин (включаючи ліпосомну композицію, наприклад, КАЕЛІКС), даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин та неморубіцин, антрахінони мітоксантрон та лозоксантрон та подофілотоксини етопозид та теніпозид. Етопозид можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ЕТОПОФОС. Теніпозид можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою VM 26-БРИСТОЛ. Доксорубіцин можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою АДРІБЛАСТИН або АДРІАМІЦИН. Епірубіцин можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ФАРМОРУБІЦИН. Ідарубіцин можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ЗАВЕДОС. Мітоксантрон можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою НОВАНТРОН.

Термін "сполука, активна по відношенню до мікротрубочок" відноситься до стабілізуючих мікротрубочки, дестабілізуючих мікротрубочки сполук та інгібіторів полімеризації мікротубуліну та включає, але не обмежується тільки ними, таксани, наприклад, паклітаксел та доцетаксел; алкалоїди барвінку, наприклад, вінбластин, переважно вінбластинсульфат, вінкрисдин, переважно вінкрисдинсульфат та вінорелбін, дискодермоліди, колхіцин та епотилони та їх похідні, наприклад, епотилон В або D або його похідні. Паклітаксел можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, ТАКСОЛ™. Доцетаксел можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ТАКСОТЕР. Вінбластинсульфат можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ВІНБЛАСТИН R.P. Вінкрисдинсульфат можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ФАРМІСТИН. Дискодермолід можна отримати, наприклад, так, як це розкрито у US5010099. Також включені похідні епотилону, які розкриті у WO98/10121, US6194181, WO98/25929, WO98/08849, WO99/43653, WO98/22461 та WO00/31247. Особливо кращими є епотилон А та/або В.

Термін "алкілююча сполука" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан та нітрозосечовину (BCNU або гліадел). Циклофосфамід можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ЦИКЛОСТИН. Іфосфамід можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ГОЛОКСАН.

Термін "протиухлинний антиметаболіт" включає, але не обмежується тільки ними, 5-фторурацил, або 5-FU, капецитабін, гемцитабін, деметилуючі ДНК сполуки, такі як 5-азацитидин та децитабін, метотрексат та едотрексат, та антагоністи фолієвої кислоти, такі як пеметрексед. Капецитабін можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою КСЕЛОДА. Гемцитабін можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ГЕМЗАР.

Термін "сполука платини" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, карбоплатин, цисплатин, цисплатинум та оксаліплатин. Карбоплатин можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою КАРБОПЛАТ. Оксаліплатин можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій він продається, наприклад, під торгівельною назвою ЕЛОКСАТИН.

Термін "сполуки, що вибірково діють/зменшують активність протеїн- або ліпідкінази"; або "активності протеїн- або ліпідфосфатази"; або "інші антиангіогенні сполуки" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, інгібітори протеїнтирозинкінази та/або серін- та/або треонінкінази або інгібітори ліпідкінази, наприклад,

а) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність рецепторів

тромбоцитарного фактору росту (PDGFR), такі як сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність PDGFR, переважно сполуки, які інгібують рецептор PDGF, наприклад, похідна N-феніл-2-піримідинаміну, наприклад, іматиніб, SU101, SU6668 та GFB-111;

5 б) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність рецепторів фактору росту фібробластів (FGFR);

с) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність рецептору інсуліноподібного фактору росту I (IGF-IR), такі як сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність IGF-IR, переважно сполуки, які інгібують активність кінази рецептору IGF-I, такі як сполуки, розкриті у WO 02/092599, або антитіла, які вибірково діють на позаклітинний домен рецептору IGF-I або його фактори росту;

10 d) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність сімейства тирозинкіназ рецептору Trk, або інгібітори ефрину B4;

е) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність сімейства тирозинкіназ рецептору Axl;

15 f) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність тирозинкінази рецептору Ret;

g) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність тирозинкінази рецептору Kit/SCFR, тобто тирозинкіназ рецептору C-kit - (частина сімейства PDGFR), такі як сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність сімейства тирозинкіназ рецептору c-Kit, переважно сполуки, які інгібують рецептор c-Kit, наприклад, іматиніб;

20 h) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність представників сімейства c-Abl, продуктів їх злиття з генами (наприклад, BCR-Abl кінази) та мутантів, такі як сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність представників сімейства c-Abl та продуктів їх злиття з генами, наприклад, похідна N-феніл-2-піримідинаміну, наприклад, іматиніб або нілотиніб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955, що випускається фірмою ParkeDavis; або дасатиніб (BMS-354825);

25 i) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність представників сімейства протеїнкіназ C (PKC) та сімейства Raf серін/треонінкіназ, представників MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, та представників сімейства Ras/MAPK, та/або представників сімейства цикліназалежних кіназ (CDK) та особливо похідні стауроспорину, розкриті у US5093330, наприклад, мідостаурин; приклади інших сполук включають, наприклад, UCN-01, сафінгол, BAY 43-9006, бріостатин 1; перифосин; ілмофосин; RO 318220 та RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; ізохінолінові сполуки, такі як розкриті у WO00/09495; FTIs; BEZ235 (інгібітор P13K) або AT7519 (інгібітор CDK);

35 j) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність інгібіторів протеїнтирозинкінази, включаючи іматинібмезилат (ГЛЕЕВЕК™) або тирфостин. Тирфостин переважно являє собою сполуку з низькою молекулярною масою ( $M_r < 1500$ ) або її фармацевтично прийнятну сіль, переважно сполуку, вибрану з групи, яка включає: клас бензиліденмалонітрилів або клас S-арилбензолмалонітрилів або клас бісубстратних хінолінів, більш переважно будь-яку сполуку, вибрану з групи, яка включає: тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин B44; тирфостин B44 (+)-енантіомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG957 та адафостин (адамантиловий ефір 4-[(2,5-дигідроксифеніл)-метил]аміно}бензойної кислоти; NSC 680410, адафостин);

45 k) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність сімейства тирозинкіназ рецептору епідермального фактору росту (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 у вигляді гомо- або гетеродимерів) та їх мутантів, такі як сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність сімейства рецепторів епідермального фактору росту, переважно сполуки, білки або антитіла, які інгібують представників сімейства тирозинкіназ рецептору EGF, наприклад, рецептору EGF, ErbB2, ErbB3 та ErbB4, або зв'язуються з EGF або з лігандами, що відносяться до EGF, та переважно є такими сполуками, білками або моноклональними антитілами, які загалом та конкретно розкриті у WO97/02266, наприклад, сполука прикладу 39, або у EP0564409, WO99/03854, EP0520722, EP0566226, EP0787722, EP0837063, US5747498, WO98/10767, WO97/30034, WO97/49688, WO97/38983 та особливо, у WO96/30347 (наприклад, сполука, відома як CP 358774), WO96/33980 (наприклад, сполука ZD 1839) та WO95/03283 (наприклад, сполука ZM105180); наприклад, трастузумаб (герцептин™), цетуксимаб (ербутукс™), іресса, тарцева, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1,1, E2,4, E2,5, E6,2, E6,4, E2,11, E6,3 або E7,6,3, та похідні 7H-піроло-[2,3-d]піримідину, які розкриті у WO 03/013541; та

60 l) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність рецептору c-Met, переважно сполуки, які інгібують кіназну активність рецептору c-Met, або антитіла, які вибірково

діють на позаклітинний домен c-Met або зв'язуються з HGF;

m) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність PI3K, такі як BEZ235 або BKM120;

5 n) сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність сімейства цикліназ, такі як PD 0332991.

Інші антиангіогенні сполуки включають сполуки, що характеризуються іншим механізмом своєї активності, наприклад, що не відноситься до інгібування протеїн- або ліпідкінази, наприклад, талідомід (ТАЛОМІД) та TNF-470.

10 Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність протеїн- або ліпідфосфатази являють собою, наприклад, інгібітори фосфатази 1, фосфатази 2A або CDC25, наприклад, оодаєва кислота або її похідні.

Сполуки, які індукують процеси диференціації клітин являють собою, наприклад, ретиноєву кислоту,  $\alpha$ -,  $\gamma$ - або  $\delta$ -токоферол або  $\alpha$ -,  $\gamma$ - або  $\delta$ -токотриєнол.

15 Термін "інгібітор циклооксигенази" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, наприклад, інгібітори Cox-2, 5-алкілзаміщену 2-ариламінофенілоцтову кислоту та похідні, такі як целекоксиб (ЦЕЛЕБРЕКС™), рофекоксиб (ВІОКС™), еторикоксиб, валдекоксиб або 5-алкіл-2-ариламінофенілоцтова кислота наприклад, 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фтораніліно)фенілоцтова кислота луміракоксиб.

20 Термін "бісфосфонати" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, етридонову, клодронову, тилудонову, памідонову, алендронову, ібандонову, риседонову та золендронову кислоту. "Етридонову кислоту" можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торгівельною назвою ДИДРОНЕЛ. "Клодронову кислоту" можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торгівельною назвою БОНЕФОС. "Тилудонову кислоту" можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торгівельною назвою СКЕЛІД. "Памідонову кислоту" можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торгівельною назвою АРЕДІА. "Алендронову кислоту" можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торгівельною назвою ФОСАМАКС. "Ібандонову кислоту" можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торгівельною назвою БОНДРАНАТ. "Риседонову кислоту" можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торгівельною назвою АКТОНЕЛ. "Золендронову кислоту" можна вводити, наприклад, у тій формі, у якій вона продається, наприклад, під торгівельною назвою ЗОМЕТА.

35 Термін "інгібітори mTOR" відноситься до сполук, які інгібують мішень впливу рапаміцину у ссавців (mTOR) та які мають антипроліферативну активність, такі як сиролімум (рапамун™), еверолімум (цертикан™ або афінитор™), CCI-779 та ABT578.

Термін "інгібітор гепаранази" при використанні у даному винаході означає сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують розкладання гепаринсульфату. Термін включає, але не обмежується тільки ним, PI-88.

40 Термін "модифікатор біологічної відповіді" при використанні в даному винаході означає лімфокін або інтерферони, наприклад, інтерферон  $\gamma$ .

Термін "інгібітор онкогенних ізоформ Ras", наприклад, H-Ras, K-Ras, або N-Ras, при використанні в даному винаході означає сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують онкогенну активність Ras, наприклад, "інгібітор фарнезилтрансферази", наприклад, L-744832, DK8G557 або R115777 (зарнестра).

Термін "інгібітор теломерази" при використанні в даному винаході означає сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність теломерази. Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність теломерази, переважно являють собою сполуки, які інгібують рецептор теломерази, наприклад, теломестатин.

50 Термін "інгібітор метіонінамінопептидази" при використанні в даному винаході означає сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність метіонінамінопептидази. Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність метіонінамінопептидази, являють собою, наприклад, бенгамід або його похідну.

55 Термін "інгібітор протеосоми" при використанні в даному винаході означає сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність протеосоми. Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність протеосоми, включають, наприклад, бортезомід (велкаде™) та MLN 341.

60 Термін "інгібітор матричної металопротеїнази" або "інгібітор MMP" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, пептидоміметичні та непептидоміметичні інгібітори колагену, похідні тетразолілу, наприклад, пептидоміметичний

інгібітор гідроксамату - батимастат та його маючий пероральну біологічну доступність аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B або AAJ996.

Термін "сполуки, що застосовуються для лікування злоякісних захворювань крові" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, інгібітори FMS-подібної тирозинкінази, наприклад, сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність рецепторів FMS-подібної тирозинкінази (Flt-3R); інтерферон, 1-b-D-арабінофурансилцитозин (ara-c) та бісульфан; та інгібітори ALK, наприклад, сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують кіназу анапластичної лімфоми.

Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність рецепторів FMS-подібної тирозинкінази (Flt-3R), переважно являють собою сполуки, білки або антитіла, які інгібують представників сімейства тирозинкіназ рецептору Flt-3R, наприклад, PKC412, TKI258, мідостаурин, похідна стауроспорину, SU11248 та MLN518.

Термін "інгібітори HSP90" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують специфічну АТФазну активність HSP90; руйнують, вибірково діють, зменшують або інгібують клієнтні білки HSP90 по убівітиновому шляху протеосоми. Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують специфічну АТФазну активність HSP90, переважно являють собою сполуки, білки або антитіла, які інгібують специфічну АТФазну активність HSP90, наприклад, 17-аліламіно, 17-деметоксигелданаміцин (17AAG), похідна гелданаміцину, інші споріднені з гелданаміцином сполуки, радицикол та інгібітори HDAC; Прикладом інгібітору HSP90 є AU922.

Термін "регулятори апоптозу" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність представників сімейства Bcl2 (такі як ABT-263) та представників сімейства IAP (такі як AEG40826); або індують апоптоз за відомим або невідомим механізмом (механізмами) дії (наприклад, антитіла TRAIL, антитіла DR5).

Термін "антипроліферативні антитіла" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, трастузумаб (герцептин™), трастузумаб-DM1, ербутукс, бевацизумаб (авастин™), ритуксимаб (ритуксан™), PRO64553 (анти-CD40), антитіла 2C4 та антитіла HCD122 (антитіла до CD40). Під антитілами мається на увазі, наприклад, інтактні моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, полівалентні антитіла, сформовані щонайменше з двох інтактних антитіл, та фрагменти антитіл, якщо вони мають необхідну біологічну активність.

Для лікування гострого мієлолейкозу (ГМЛ) сполуки формули (I) можна використовувати у комбінації зі стандартними протилейкозними препаратами, переважно у комбінації з препаратами, що застосовуються для лікування ГМЛ. Зокрема, сполуки формули (I) можна вводити у комбінації, наприклад, з інгібіторами фарнезилтрансферази та/або іншими лікарськими препаратами, що застосовуються для лікування ГМЛ, такими як даунорубіцин, адриаміцин, Ага-С, VP-16, теніпозид, мітоксантрон, ідарубіцин, карбоплатин та PKC412.

Термін "протилейкозні сполуки" включає, наприклад, Ага-С, аналог піримідину, який являє собою 2'-альфа-гідроксирибозну (арабінозид) похідну дезоксицитидину. Також включений пуриновий аналог гіпоксантину, 6-меркаптопурин (6-МП) та флударабінфосфат.

Сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують активність інгібіторів гістондеацетилази (HDAC), такі як бутират натрію та субероїланлід гідроксамової кислоти (САГА), які інгібують активність ферментів, відомих, як гістондеацетилази. Специфічні інгібітори HDAC включають MS275, САГА, FK228 (раніше FR901228), трихостатин А, LDH589, розкритий у WO02/22577, та сполуки, розкриті у US6552065, зокрема, N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]-аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід або його фармацевтично прийнятну сіль та N-гідрокси-3-[4-[(2-гідроксиетил){2-(1H-індол-3-іл)етил]-аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід або його фармацевтично прийнятну сіль, переважно лактат.

Антагоністи соматостатинового рецептору при використанні в даному винаході означають сполуки, які вибірково діють, зменшують або інгібують соматостатиновий рецептор, такі як октреотид та SOM230 (пасиреотид).

Методики ушкодження пухлинних клітин являють собою такі, які використовують іонізуюче випромінювання. Термін "іонізуюче випромінювання", використаний вище та нижче в даному винаході, означає іонізуюче випромінювання, що являє собою електромагнітне випромінювання (таке як рентгенівське випромінювання та гама-випромінювання) або частинки (такі як альфа- та бета-частинки). Іонізуюче випромінювання застосовується у променевій терапії, але не обмежується тільки нею, та відоме в даній галузі техніки. Див. публікацію Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4<sup>th</sup> Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).



Термін "засоби, що зв'язують EDG" при використанні в даному винаході означає клас імуносупресивних засобів, які модулюють рециркуляцію лімфоцитів, такі як FTY720.

Термін "інгібітори рибонуклеотидредуктази" означає аналоги піримідинових або пуринових нуклеозидів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, флударабін та/або цитозинарабінозид (ara-C), 6-тіогуанін, 5-фторурацил, кладрибін, 6-меркаптопурин (переважно у комбінації з ara-C проти ALL) та/або пентостатин. Інгібіторами рибонуклеотидредуктази переважно є гідроксисечовина або похідні 2-гідрокси-1Н-ізоіндол-1,3-діону, такі як PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 або PL-8, зазначені у публікації Nandy et al., *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

Термін "інгібітори S-аденозинметіоніндекрабоксилази" при використанні в даному винаході включає, але не обмежується тільки ними, сполуки, розкриті у US5461076.

Також включені, зокрема, сполуки, білки або моноклональні антитіла до VEGF, розкриті у WO98/35958, наприклад 1-(4-хлораніліно)-4-(4-піридилметил)фталазин або її фармацевтично прийнятна сіль, наприклад, сукцинат, або у WO 00/09495, WO00/27820, WO00/59509, WO98/11223, WO00/27819 та EP0769 947; описані в публікаціях Prewett et al, *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., *Cancer Res*, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); та Mordenti et al., *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); в WO00/37502 та WO94/10202; АНГІОСТАТИН, описаний у публікації O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ЕНДОСТАТИН, описаний у публікації O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); аміді антранілової кислоти; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; або анти-VEGF антитіла або антитіла до рецептору анти-VEGF, наприклад, rhuMAb та RHUFab, аптамер VEGF, наприклад, макугон; інгібітори FLT-4, інгібітори FLT-3, антитіла до VEGFR-2 IgG1, ангіозим (RPI 4610) та бевацизумаб (авастин™).

Фотодинамічна терапія при використанні в даному винаході означає терапію, у якій використовуються деякі хімічні речовини, відомі, як фотосенсибілізуючі сполуки, що застосовуються для лікування або попередження раку. Приклади фотодинамічної терапії включають лікування такими сполуками, як, наприклад, ВИЗУДИН™ та порфімер натрію.

Ангіостатичні стероїди при використанні в даному винаході означають сполуки, які блокують або інгібують ангіогенез, такі як, наприклад, анекортав, триамцинолон, гідрокортизон, 11- $\alpha$ -епігідрокортизол, кортексолон, 17- $\alpha$ -гідроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, естрон та дексаметазон.

Імпланти, які містять кортикостероїди, означають сполуки, такі як, наприклад, флуоцинолон, дексаметазон.

"Інші хіміотерапевтичні сполуки" включають, але не обмежуються тільки ними, рослинні алкалоїди, гормональні сполуки та антагоністи; модифікатори біологічної відповіді, переважно лімфокіни або інтерферони; антисмислові олігонуклеотиди або похідні олігонуклеотидів; shRNA або siRNA; або різні сполуки, або сполуки, що мають інший або невідомий механізм дії.

Структура активних сполук, у яких є кодові номери, родові або торгові назви, приведена у останньому виданні стандартного довіднику "The Merck Index" та у базах даних, наприклад, Patents International (наприклад, IMS World Publications).

Жодне з посилань на публікації, приведену у даному описі, не слід розуміти, як припущення про те, що ці цитовані публікації описують попередній рівень техніки, який може негативно впливати на патентоздатність даного винаходу.

Фармацевтичні композиції, застосування та способи

Зазначені вище сполуки, які можна використовувати у комбінації зі сполуками формули (I), можна отримати та вводити так, як описано у даній галузі техніки, наприклад, у процитованих вище документах.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичного препарату, що містить сполуку формули (I), визначену в даному винаході, та/або її N-оксид або таутомер, та/або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, або її гідрат або сольват (тільки в даному винаході часто називається "сполука формули (I)") та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Сполуку формули (I) можна вводити окремо або у комбінації з однією або більшою кількістю інших терапевтичних сполук, можлива комбінована терапія може являти собою введення фіксованих комбінацій або введення сполуки, запропонованої в даному винаході, та однієї або більшої кількості інших терапевтичних (включаючи профілактичні) сполук по чергово або незалежно одну від іншої, або сумісне введення фіксованих комбінацій та одного або більшої кількості інших терапевтичних засобів. Сполуку формули (I) можна вводити незалежно або додатково, переважно для лікування пухлини, у комбінації з хіміотерапією, променевою терапією, імунотерапією, хірургічним втручанням, або використовувати їх комбінації. Також

можливе застосування тривалої терапії як допоміжної терапії у контексті інших стратегій лікування, описаних вище. Іншими можливими методиками лікування є терапія для підтримання стану пацієнта після регресії пухлини або навіть профілактична хіміотерапія, наприклад, для пацієнтів, що знаходяться у групі ризику.

Доза активного інгредієнту залежить від множини факторів, включаючи тип, вид, вік, масу тіла, стать та стан здоров'я пацієнта важкість патологічного стану, що піддається лікуванню, шлях введення, функцію нирок та печінки пацієнта та те, яка конкретна сполука використовується. Лікар, клініцист або ветеринар із загальною підготовкою у даній галузі техніки може легко визначити та призначити ефективну кількість лікарського засобу, необхідну для попередження прогресування патологічного стану, протидії йому або затримки його розвитку. Для оптимальної точності у підборі концентрації лікарського засобу у діапазоні, який забезпечує ефективність без прояву токсичності, необхідний режим, оснований на кінетиці доступності лікарського засобу для центрів впливу. Для цього необхідно враховувати розподілення, рівновагу та виведення лікарського засобу.

Доза сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, яку вводять теплорозчинним тваринам, наприклад, людям, що мають масу тіла біля 70 кг, переважно дорівнює від приблизно 3 мг до приблизно 15 г, більш переважно від приблизно 10 мг до приблизно 3 г, ще більш переважно від приблизно 50 мг до приблизно 1,5 г/добу для одного пацієнта нерозділена у одній дозі або розділена переважно на 2-4, наприклад, 2 або 3 разові дози, які, наприклад, можуть бути однаковими. Дітям звичайно вводять половину від дози для дорослого.

Сполуки формули (I) можна вводити будь-яким підходящим шляхом, зокрема, парентерально, наприклад, у вигляді розчинів або суспензій для ін'єкцій, ентерально, наприклад, перорально, наприклад, у вигляді таблеток або капсул, місцево, наприклад, у вигляді лосьйонів, гелів, мазей або кремів, або у назальній формі або у формі суппозиторію. Місцеве нанесення проводять, наприклад, на шкіру. Іншим шляхом місцевого введення є введення у очі. Фармацевтичні композиції, що включають сполуку, запропоновану в даному винаході, разом щонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, можна приготувати за звичайними методиками шляхом змішування із фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають ефективну кількість, переважно кількість, ефективну для лікування одного із зазначених вище порушень, сполуки формули (I) та/або її N-оксиду або таутомеру, та/або її фармацевтично прийнятної солі разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв, які є підходящими для місцевого, ентерального, наприклад, перорального або ректального, або парентерального введення та які можуть бути неорганічними, органічними, твердими або рідкими. Для перорального введення переважно можна використовувати таблетки або желатинові капсули, які містять активний інгредієнт разом з розріджувачами, наприклад, лактозою, декстрозою, манітом та/або гліцерином, та/або змащувачами речовинами та/або поліетиленгліколем. Таблетки також можуть включати зв'язуючі, наприклад, алюмосилікат магнію, крохмалі, такі як кукурудзяний, пшеничний або рисовий крохмаль, желатин, метилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози та/або полівінілпіролідон, та за необхідності розпушувачі, наприклад, крохмалі, агар-агар, альгінову кислоту або її сіль, таку як альгінат натрію, та/або шипучі суміші, або адсорбенти, барвники, смакові добавки та підсолоджувачі. Фармакологічно активні сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна застосовувати у вигляді композицій, що вводять парентерально, або у вигляді розчинів для вливання. Фармацевтичні композиції можуть бути стерилізовані та/або можуть містити інертні наповнювачі, наприклад, консерванти, стабілізатори, змащуючі сполуки та/або емульгатори, солюбілізатори, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буфери. Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, які за необхідності можуть включати інші фармакологічно активні речовини, готують за відомими методиками, наприклад, за допомогою звичайних технологій змішування, гранулювання, приготування лікарських препаратів, розчинення або ліофілізації, та містять приблизно від 1 до 99 %, переважно від приблизно 1 до приблизно 20 % активного інгредієнту (інгредієнтів).

Крім того, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її N-оксиду або таутомеру, та/або до її фармацевтично прийнятної солі, призначеної для застосування у способі лікування організму людини або тварини, переважно для лікування захворювання, зазначеного у даному винаході, найбільш переважно у пацієнта який потребує такого лікування.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I) та/або її N-оксиду або таутомеру, та/або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки, для приготування лікарського засобу, переважно призначеного для лікування проліферативного захворювання, переважно раку.

Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування проліферативного захворювання, яке реагує на інгібування взаємодії p53/MDM2, який включає введення теплокровній тварині, яка потребує такого лікування, сполуки формули (I) та/або її N-оксиду або таутомеру, та/або її фармацевтично прийнятної солі, у якій радикали та символи мають значення, визначені вище, переважно у кількості, ефективній для лікування зазначеного захворювання та/або здатній інгібувати взаємодію p53/MDM2 у зазначеній теплокровній тварині.

Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, призначеної для лікування солідних або несолідних пухлин у теплокровних тварин, включаючи людей, що містить антипроліферативно ефективну дозу сполуки формули (I), описаної вище, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки разом з фармацевтичним носієм.

П'ятим об'єктом даного винаходу є одержання сполуки формули (I). Сполуки формули (I) або їх солі отримують за загальновідомими методиками (див. процитовану вище літературу), хоча і не описаними раніше для одержання сполук формули (I).

Синтез сполук формули (I)

Звичайно сполуки формули (I) можна отримати у відповідності з приведеними нижче схемами.

Загальна схема синтезу А.

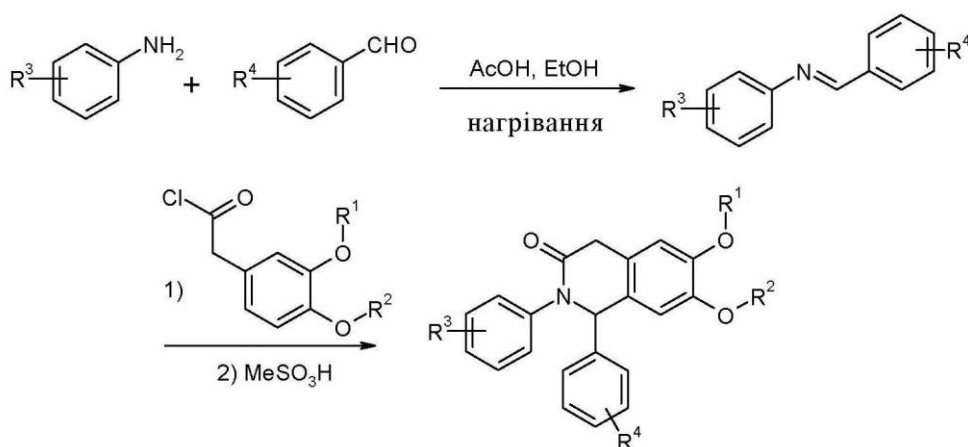
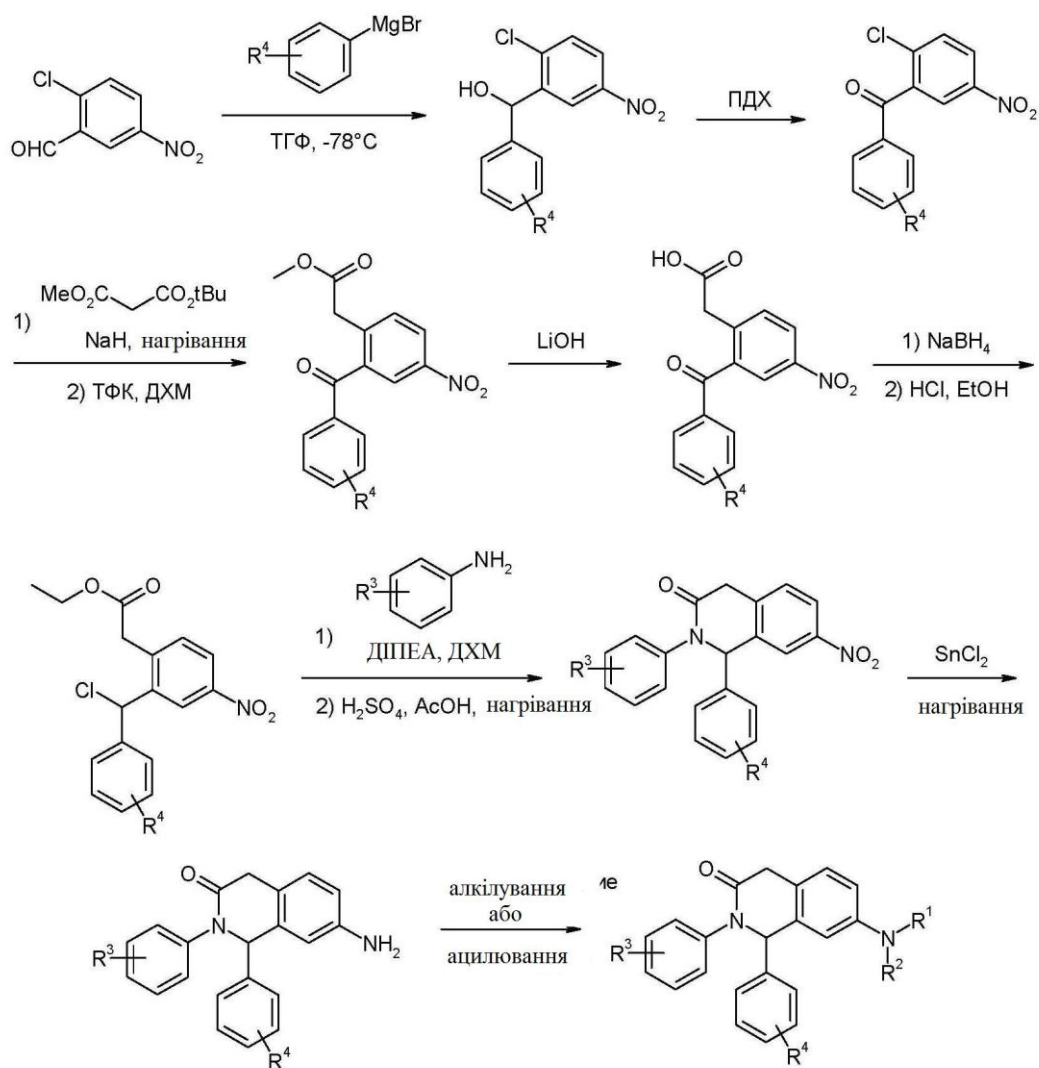


Схема А ілюструє одну методику одержання сполук, запропонованих в даному винаході, в основному за модифікованою опублікованою процедурою (Venkov, A. and Mollov, N. Synthesis 1982, 3, 216-217).

Загальна схема синтезу В.



Похідна бензальдегіду використовують у реакції типу Грін'яра, звичайно у ТГФ та звичайно при  $-78^\circ C$  та отримують відповідний бензиловий спирт. Похідну спирту окислюють піридиндихроматом (ПДХ) або іншими окисними реагентами, такими як діоксид марганцю.

Метилацетатну групу вводять з використанням трет-бутилового ефіру, метилового ефіру маленової кислоти та сильної основи, звичайно NaH та з використанням нагрівання, звичайно реакційну суміш нагрівають при  $60^\circ C$  у апротонному розчиннику, такому як ДМСО. На другій стадії неочищений продукт звичайно обробляють трифтороцтовою кислотою у органічному розчиннику, такому як ДХМ.

Омилення проводять з використанням LiOH, звичайно з використанням суміші метанол/вода (2:1), звичайно при кімнатній температурі. Після підкислення за допомогою 2 M HCl осад збирають та екстрагують органічними розчинниками.

До суспензії вільної кислоти, звичайно у EtOH або іншому спирті, такому як метанол, додають  $NaBH_4$ , звичайно при кімнатній температурі. До цього розчину додають тіонілхлорид, звичайно при  $0^\circ C$ , та реакційну суміш перемішують при КТ.

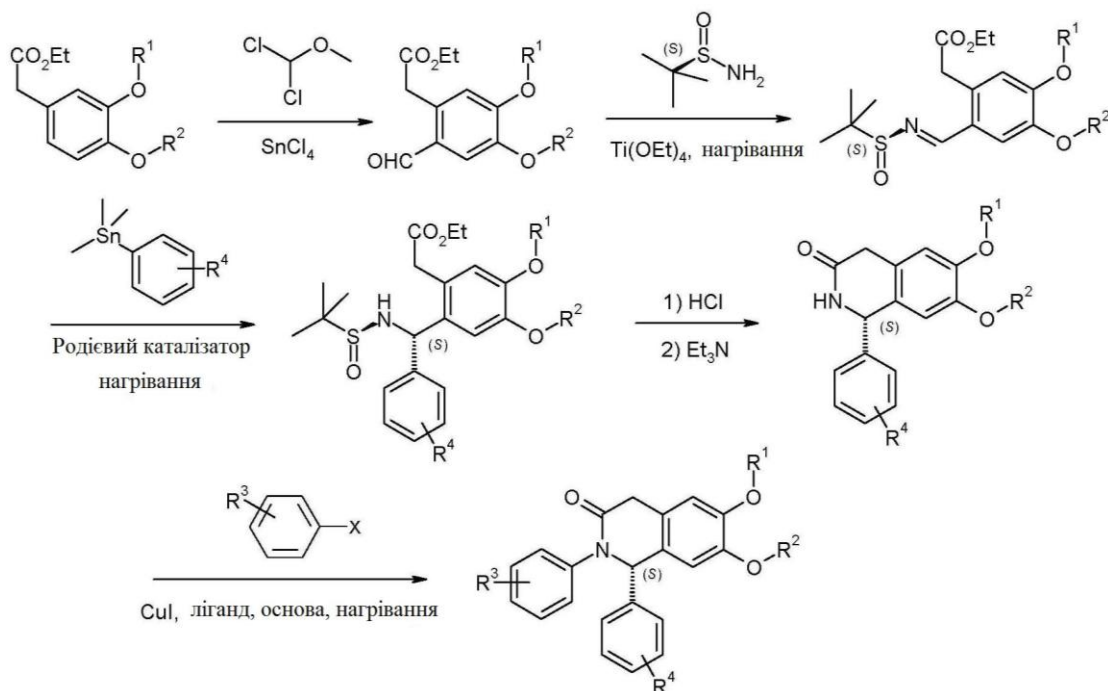
Бензилхлориди обробляють, звичайно у лужному середовищі, за допомогою ДІПЕА або триетиламіном в ДХМ або інших органічних розчинниках, таких як діоксан, ДМФА, ДМСО заміщені аніліни, при кімнатній температурі та потім випарюють досуха. До розчину отриманого залишку у оцтовій кислоті додають сірчану кислоту при КТ та суміш нагрівають при  $80^\circ C$ , перемішують впродовж 1 год., потім охолоджують до КТ та концентрують у вакуумі.

Нітрогрупу відновлюють шляхом обробки вихідної речовини хлоридом олова, звичайно у EtOH при КТ. Суспензію нагрівають при  $80^\circ C$  та енергійно перемішують впродовж 30 хвилин.

У отриманий анілін додатково вводять замісники за допомогою хлорангідридів різних кислот (ацилювання), наприклад, пропіонілхлориду, або за допомогою різних альдегідів або кетонів за умов відновного амінування ( $AcOH$ ,  $NaBH(OAc)_3$ , ДХМ, КТ) та отримують різні алкільовані

продукти.

Загальна схема синтезу С.



5

Етиловий ефір (3,4-діалкоксифеніл)-оцтової кислоти обробляють дихлорметоксиметаном, звичайно в ДХМ шляхом повільного додавання  $\text{SnCl}_4$  (1М розчин в ДХМ), звичайно впродовж 30 хвилин. Після закінчення додавання реакційну суміш звичайно перемішують при 0 °С впродовж 1,5 години.

10

Хіральну допоміжну групу вводять за методикою, описаною у публікації Davis et al. (Frank A. Davis, Pradyumna K. Mohanty; J. Org. Chem., 2002, 67, 4, 1290), звичайно з використанням кислоти Льюїса, такої як  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , та звичайно апротонного розчинника, такого як ДХМ.

15

Енантіоселективне введення арильної групи проводять за методикою, описаною у публікації Oi et al (S. Oi, M. Moro, H. Fukurhara, T. Kawanishi, Y. Inoue, Tetrahedron, 59, 2003, 4351). Реагент, який містить олово, додають до розчину вихідної речовини (сульфоксміну) у органічному розчиннику, такому як ТГФ, діоксан або ацетонітрил, але звичайно у ТГФ у присутності родієвого каталізатору, такого як біс(ацетонітрил)(1,5-циклооктадієн)-родій(I)тетрафторборат. Реакцію звичайно проводять при підвищеній температурі, такий як 60 °С. Крім реагентів, які містять олово, можна використовувати інші реагенти, такі як відповідні борати.

20

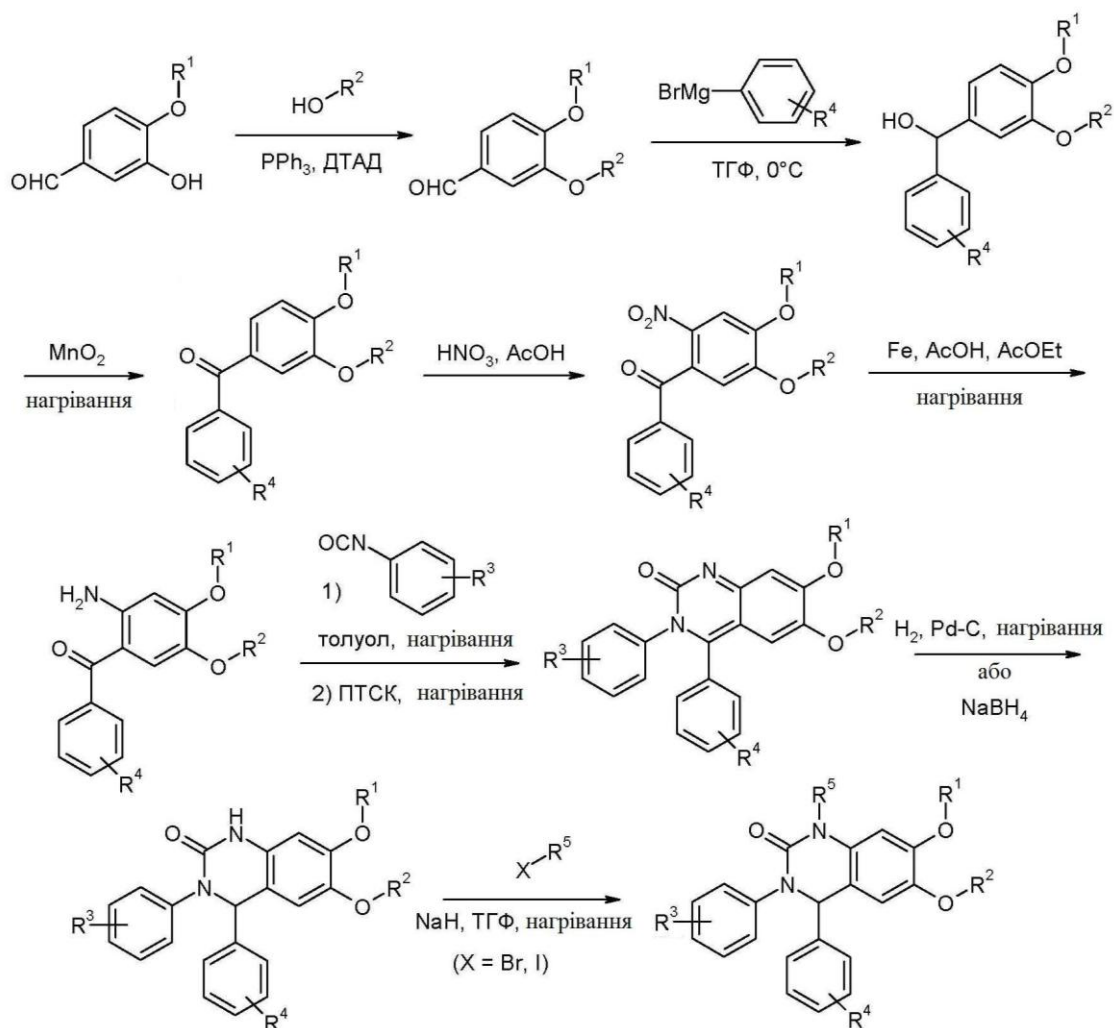
Видалення сульфоксамінової захисної групи звичайно проводять у кислому середовищі з використанням кислот, таких як  $\text{HCl}$  (наприклад, 1,25 М у етанолі) у органічному розчиннику, такому як спирт, звичайно метанол. Вільний амін випарюють досуха, повторно розчиняють, звичайно у метанолі, та додають основу, звичайно триетиламін, та реакційну суміш перемішують, звичайно при кімнатній температурі.

25

Реакцію перехресного сполучення звичайно проводять за умов реакції Бухвальда, що використовуються для реакції C-N амідування, звичайно за описаною у літературі методикою Бухвальда (A. Klapars, Xiaohua Huang, S. L. Buchwald; J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421). У інертній атмосфері аргону та з використанням дегазованих апротонних розчинників, включаючи толуол, діоксан, ТГФ та ДМФА, але звичайно у діоксані, вихідні речовини (ізохінолінон та арилгалогенід) перемішують у присутності джерела міді, такого як порошкоподібна  $\text{Cu}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{CuCN}$ ,  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,  $\text{CuCl}_2$ , але звичайно  $\text{CuI}$ , та діамінового ліганду, такого як етилендіамін, або інші 1,2-діамінові ліганди, але звичайно транс-1,2-циклогександіаміну у присутності основи, такої як  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  або  $\text{CsCO}_3$ , але звичайно  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . Реакційну суміш нагрівають, звичайно при 100-110 °С та перемішують впродовж від 4 до 16 годин в залежності від протікання реакції.

35

Загальна схема синтезу D.



Даний винахід додатково включає будь-який варіант способів, запропонованих в даному винаході, у якому проміжний продукт, отриманий на будь-якій його стадії, використовують як вихідну речовину та проводять решту стадій, або у якому вихідні речовини утворюються *in situ* в умовах проведення реакцій, або у якому компоненти реакції використовуються у вигляді їх солей або оптично чистих антиподів.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, та проміжні продукти також можна перетворити один у інший за методиками, звичайно відомими спеціалістам в даній галузі техніки.

Проміжні продукти та кінцеві продукти можна обробити та/або очистити за стандартними методиками, наприклад, за допомогою хроматографічних методик, методик розподілу, (пере-) кристалізації тощо.

Приведені нижче положення застосовні в цілому до всіх способів, зазначених вище та нижче в даному винаході.

Всі зазначені вище стадії способу можна виконати за умов проведення реакцій, які відомі спеціалістам в даній галузі техніки, включаючи спеціально зазначені, за відсутності або звичайно у присутності розчинників або розріджувачів, включаючи, наприклад, розчинники або розріджувачі, які інертні по відношенню до використовуваних реагентів та розчиняють їх, за відсутності або у присутності каталізаторів, конденсуючих або нейтралізуючих реагентів, наприклад, іонообмінників, таких як катіонообмінники, наприклад, у  $H^+$  формі; в залежності від природи реакції та/або реагентів при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, при температурі у діапазоні від приблизно  $-100$  до приблизно  $190$  °C; включаючи, наприклад, від приблизно  $-80$  до приблизно  $150$  °C, наприклад, від  $-80$  до  $-60$  °C, при кімнатній температурі, від  $-20$  до  $40$  °C або при температурі кипіння; при атмосферному тиску або у закритій посудині, коли це доцільно, тоді під тиском та/або в інертній атмосфері, наприклад, в атмосфері аргону або азоту.

На всіх стадіях реакцій утворювані суміші ізомерів можна розділити на окремі ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери; або на будь-яку необхідну суміш ізомерів,

наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів, наприклад, за методиками, аналогічними описаним вище в даному винаході.

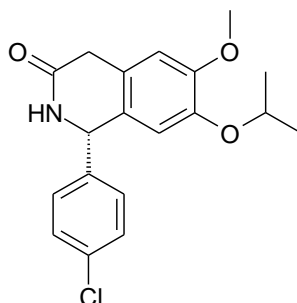
Розчинники, з числа яких можна вибрати розчинники, які є підходящими для будь-якої конкретної реакції, включають зазначені спеціально або, наприклад, воду, складні ефіри, такі як (нижч.) алкіл-(нижч.) алканоати, наприклад, етилацетат, прості ефіри, такі як аліфатичні прості ефіри, наприклад, діетиловий ефір, або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран та діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол та толуол, спирти, такі як метанол, етанол та 1- або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид та хлороформ, амідні кислот, такі як диметилформамід та диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди (нижч.) алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або ізопентан, метилциклогексан, або суміші цих розчинників, наприклад, водні розчини, якщо у описі способів не указано інше. Такі суміші розчинників також можна використовувати при обробці, наприклад, за допомогою хроматографії або розподілення.

Сполуки, включаючи їх солі, також можна отримати у вигляді гідратів або їх кристали можуть, наприклад, включати розчинник, що використовується для кристалізації. Можуть міститися різні кристалічні форми.

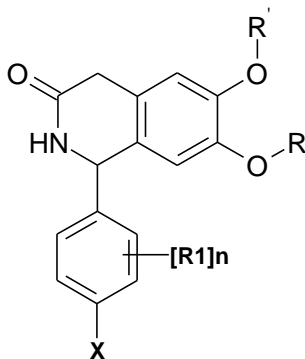
Даний винахід також відноситься до таких варіантів здійснення способу, у яких отримувана на будь-якій стадії як проміжний продукт сполука використовується як вихідна речовина, та проводять решту стадій способу, або у яких вихідна речовина утворюється за умов проведення реакції або використовується у вигляді похідної, наприклад, у захищеній формі або у формі солі, або сполуку, отримувану за способом, запропонованим в даному винаході, отримують за умов проведення реакції та потім обробляють *in situ*.

Всі вихідні речовини, структурні фрагменти, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі реагенти, розчинники та каталізатори, що використовуються для синтезу сполук, запропонованих в даному винаході, є у продажу або їх можна отримати за методиками органічного синтезу, відомим спеціалісту із загальної підготовки в даній галузі техніки (Houben-Weyl 4<sup>th</sup> Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до приведеного нижче проміжного продукту 75,6:

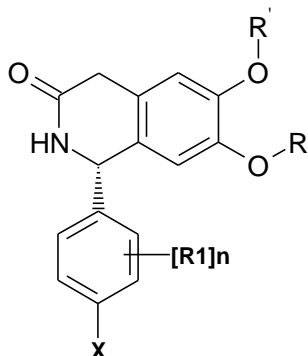


У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до проміжного продукту, приведеної нижче формули, описаного на схемі синтезу C:



у якій R", R<sup>1</sup>, n та X є такими, як описано в даному винаході. Краще, якщо у зазначеному

проміжному продукті R" незалежно вибраний з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, n дорівнює 0 та X позначає галоген. У переважному варіанті здійснення проміжний продукт має приведену нижче стереохімічну конфігурацію:



5

Абревіатури

Ac ацетил

AcOEt етилацетат

10

AcOH оцтова кислота

ІАТ-МС мас-спектрометрія з іонізацією при атмосферному тиску

ВН<sub>3</sub>.ТГФ комплекс боран – тетрагідрофурані

Вос трет-бутоксикарбоніл

Сольовий розчин насичений при КТ розчин хлориду натрію

15

<sup>t</sup>Bu трет-бутилCDCl<sub>3</sub> дейтерований хлороформCD<sub>3</sub>OD дейтерований метанол

Целіт торгова марка фільтруючого матеріалу на основі кізельгуру фірми Celite Corp. (World Minerals Inc.), Santa Barbara, CA, USA

20

CHCl<sub>3</sub> хлороформCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат цезію

CuI йодид міді(I)

Cu<sub>2</sub>O оксид міді(I)

ДХМ дихлорметан

25

ДІПЕА діізопропілетиламін

ДМАП 4-диметиламінопіридин

ДМЕ 1,2-диметоксиетан

ДМФА N, N-диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

30

ДТАД ди-трет-бутилазодикарбоксилат

екв. еквівалент

Et етил

Et<sub>3</sub>N триетиламінEt<sub>2</sub>O діетиловий ефір

35

EtOH етанол

Fe металічне залізо

г грам(и)

год. година(и)

ГАТУ О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат

40

HCl хлорид водню

HNO<sub>3</sub> азотна кислота

ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> сірчана кислота

iPr ізопропіл

45

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат калію

KOH гідроксид калію

K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> фосфат калію

РХ-МС рідинна хроматографія - мас-спектроскопія

LiBH<sub>4</sub> борогідрид літію



	LiOH гідроксид літію
	M молярна концентрація
	Me метил
	MeCN ацетонітрил
5	мг міліграм(и)
	Mel метилйодид
	MeOH метанол
	хвил. хвилина(хвилини)
10	мл мілілітр (мілілітри)
	ммоль мілімоль (мілімолі)
	MnO <sub>2</sub> оксид марганцю(IV)
	МС мас-спектрометрія
	NaBH <sub>4</sub> борогідрид натрію
	NaBH <sub>3</sub> CN ціаноборогідрид натрію
15	NaBH(OAc) <sub>3</sub> триацетоксиборогідрид натрію
	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> карбонат натрію
	NaH гідрид натрію
	NaHCO <sub>3</sub> бікарбонат натрію
	NaN <sub>3</sub> азид натрію
20	NaOCN ціанат натрію
	NaOH гідроксид натрію
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> сульфат натрію
	NH <sub>3</sub> аміак
	NH <sub>4</sub> Cl хлорид амонію
25	NMM 4-метилморфолін
	ЯМР ядерний магнітний резонанс
	ПДХ піридинійдихромат
	Pd/C паладій на деревному вугіллі
	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладій(II)
30	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> тетракіс(трифенілфосфін) паладій
	Ph феніл
	PPh <sub>3</sub> трифенілфосфін
	ПТСК п-толуолсульфонова кислота
35	R <sub>F</sub> коефіцієнт утримання
	КТ кімнатна температура
	SiO <sub>2</sub> діоксид кремнію
	SnCl <sub>2</sub> хлорид олова(II)
	SnCl <sub>4</sub> хлорид олова(IV)
	SOCl <sub>2</sub> тіонілхлорид
40	TBDMSCl трет-бутилдиметилсилілхлорид
	ТБМЕ трет-бутилдиметиловий ефір
	ТФК трифтороцтова кислота
	ТГФ тетрагідрофуран
	Ti(OEt) <sub>4</sub> етоксид титану(IV)
45	Ti(OiPr) <sub>4</sub> ізопропоксид титану(IV)
	ТШХ тонкошарова хроматографія
	t <sub>Ret</sub> час утримання
	Загальні методики
50	Дослідження за допомогою <sup>1</sup> H-ЯМР проводили на спектрометрі Bruker Ultrashield™ 400 (400 МГц), Bruker Ultrashield™ 600 (600 МГц) або 500 МГц DRX Bruker CryoProbe (500 МГц) з використанням або без використання триметилсилану як внутрішнього стандарту. Хімічні зсуви (значення δ) приведені у част./млн. у бік слабкого поля від тетраметилсилану, константи спінової взаємодії (J) приведені у Гц, розщеплення смуг в спектрах позначені, як синглет (s), дублет (d), дублет дублетів (dd), триплет (t), квадруплет (q), мультиплет або більше сигналів, що перекриваються (m), широкий сигнал (br). Розчинники зазначені у дужках.
55	Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ проводили з використанням оптимізованого елювання у градієнтному режимі (CH <sub>3</sub> CN/вода з додаванням 0,1 % ТФК) за допомогою системи препаративної ВЕРХ Waters ВЕРХ, оснащеної УФ-детектором Waters 2487 Dual <sup>♀</sup> Absorbance Detector, МС-детектором Waters micromassZQ та колонки зі зворотною фазою SunFire™ Prep, C18 OBD, 100×30 мм, 5 мкм, або 100×19 мм, 5 мкм. Звичайно після ліофілізації
60	

продукти отримували у вигляді солі з ТФК.

ТШХ проводили з використанням попередньо покритих силікагелім 60 F<sub>254</sub> скляних пластин (Merck, Darmstadt, Germany) з використанням відповідних систем розчинників. Візуалізацію звичайно проводили УФ-випромінюванням (254 нм).

5 Спектри РХ-МС реєстрували на приладі Waters 2795 Alliance HT з колонкою Sunfire™ C18, 4,6×20 мм, 3,5 мкм при елюванні в лінійному градієнтному режимі від 5 до 100 % MeCN (+ 0,1 % ТФК) у воді (+ 0,1 % ТФК) за 4 хвил. при швидкості потоку, рівній 3 мл/хвил., при 45 °С, при іонізації електророзпиленням у режимі позитивних іонів (детектор Micromass ZQ).

10 Спектри ІАТ-МС реєстрували на приладі Agilent 1100 з колонкою Ascentis Expresse™ C18, 2,1×30 мм, 2,7 мкм при елюванні у лінійному градієнтному режимі від 2 до 98 % MeCN (+ 0,04 % мурашиної кислоти) у воді (+ 0,05 % мурашиної кислоти + 0,05 % 7,5 М водного розчину ацетату амонію) за 1,7 хвилин при швидкості потоку, рівній 1,2 мл/хвил., при 50 °С при іонізації електророзпиленням в режимі позитивних та/або негативних іонів (детектор ZMD).

[M+H]<sup>+</sup> та [M-H]<sup>-</sup> означають моноізотопні молекулярні маси.

15 Час утримання для ВЕРХ (<sup>X</sup>t<sub>Ret</sub>) приведений у хвилинах та реєстрували за наступних умов:

Час утримання для системи А (<sup>A</sup>t<sub>Ret</sub>) вимірювали на приладі Waters 2795 Alliance HT, оснащеному детектором на фотодіодній матриці Waters 2996 (PDA MaxPlot детектування при довжині хвилі, рівній від 210,0 нм до 400,0 нм) та детектором Micromass ZQ (детектування при іонізації електророзпиленням у режимі позитивних іонів) при елюванні у лінійному градієнтному режимі від 5 до 100 % MeCN (+ 0,1 % ТФК) у воді (+ 0,1 % ТФК) за 4 хвил. при швидкості потоку, рівній 3 мл/хвил., при 45 °С. Використовували колонку Sunfire™ C18, 4,6×20 мм, 3,5 мкм.

25 Час утримання для системи В (<sup>B</sup>t<sub>Ret</sub>) вимірювали на приладі Waters 2695 Alliance HT, оснащеному детектором на фотодіодній матриці Waters 2996 (PDA MaxPlot детектування при довжині хвилі, рівній від 210,0 нм до 400,0 нм) при елюванні у лінійному градієнтному режимі від 5 до 100 % MeCN у воді (+ 0,1 % ТФК) за 4 хвил. при швидкості потоку, рівній 3 мл/хвил., при 35 °С. Використовували колонку Sunfire™ C18, 4,6×20 мм, 3,5 мкм.

30 Час утримання для системи С (<sup>C</sup>t<sub>Ret</sub>) вимірювали на приладі Agilent 1100, оснащеному детектором на фотодіодній матриці Agilent 1100 series (PDA MaxPlot, детектування при довжині хвилі, рівній від 210,0 нм до 400,0 нм) при елюванні в ізократичному режимі 40 % MeCN у воді (+ 5 мМ форміат амонію) впродовж 1 хвил., потім у градієнтному режимі від 40 до 60 % MeCN у воді (+ 5 мМ форміат амонію) за 7 хвил. при швидкості потоку, рівній 2 мл/хвил., при 40 °С. Використовували колонку Sunfire™ C18, 4,6×50 мм, 5 мкм.

35 Час утримання для системи D (<sup>D</sup>t<sub>Ret</sub>) вимірювали на приладі Waters, оснащеному детектором Waters Acquity UPLC PDA (детектування при довжині хвилі, рівній від 120 нм до 1200,0 нм) при елюванні в ізократичному режимі за 0-1,40 хвил. від 2 до 98 % MeCN (0,04 % HCOOH) у воді (+0,05 % HCOOH+0,05 % ацетату амонію), 1,40-2,15 хвил. 98 % MeCN (0,04 % HCOOH), 2,15-2,19 хвил. від 98 % до 2 % MeCN (+0,04 % HCOOH), потім 2,19-2,20 хвил. 2 % MeCN (+0,04 % HCOOH) при швидкості потоку, рівній 1,2 мл/хвил., при 50 °С. Використовували колонку Acquity HSS T3, 2,1×50 мм, 1,8 мкм.

40 Час утримання для системи Е (<sup>E</sup>t<sub>Ret</sub>) вимірювали на приладі Agilent 1100, оснащеному детектором на діодній матриці Agilent 1100 series (ДДМ, детектування при довжині хвилі, рівній 215 нм) при елюванні в ізократичному режимі за 0-5,0 хвил. від 2 до 100 % MeCN (0,1 % ТФК) у воді (+0,1 % ТФК), 5,0-6,5 хвил. 100 % MeCN (0,1 % ТФК), потім 6,5-7,0 хвил. від 100 % до 2 % MeCN (+0,1 % ТФК) при швидкості потоку, рівній 1,0 мл/хвил., при 30 °С. Використовували колонку Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,0×70 мм.

45 Час утримання для системи F (<sup>F</sup>t<sub>Ret</sub>) вимірювали на приладі Waters, оснащеному детектором Waters Acquity UPLC PDA (PDA MaxPlot детектування при довжині хвилі, рівній від 210,0 нм до 400,0 нм) при елюванні в ізократичному режимі за 0,1-1,60 хвил. від 2 до 100 % MeCN (0,05 % HCOOH) у воді (+0,05 % HCOOH), 1,60-2,0 хвил. 100 % MeCN (0,05 % HCOOH), потім 2,0-2,0 хвил. від 100 % до 2 % MeCN (+0,05 % HCOOH) при швидкості потоку, рівній 1,0 мл/хвил., при 40 °С. Використовували колонку Acquity BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм.

55 Час утримання для системи G (<sup>G</sup>t<sub>Ret</sub>) вимірювали на приладі Agilent 1100, оснащеному детектором на діодній матриці Agilent 1100 series (ДДМ, детектування при довжині хвилі, рівній 215 нм) при елюванні у ізократичному режимі за 0-7,0 хвил. від 2 до 100 % MeCN (0,1 % ТФК) у воді (+0,1 % ТФК), 7,0-9,0 хвил. 100 % MeCN (0,1 % ТФК), потім 9,0-10,0 хвил. від 100 % до 2 % MeCN (+0,1 % ТФК) при швидкості потоку, рівній 1,0 мл/хвил., при 30 °С. Використовували колонку Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,0×125 мм (Macherey-Nagel).

60 Час утримання для системи Н (<sup>H</sup>t<sub>Ret</sub>) вимірювали на приладі Waters, оснащеному детектором Waters Acquity UPLC PDA (детектування при довжині хвилі, рівній від 120 нм до 1200,0 нм) при

елююванні в ізократичному режимі за 0-3,0 хвил. від 10 до 95 % MeCN (0,1 % HCOOH) у воді (+0,1 % HCOOH), 3,0-4,0 хвил. 95 % MeCN (0,1 % HCOOH) при швидкості потоку, рівній 1,2 мл/хвил., при 50 °С. Використовували колонку Acquity HSS T3 2,1×50 мм, 1,8 мкм.

5 Час утримання для системи I ( $t_{Ret}$ ) вимірювали на приладі Agilent 1100, оснащеному детектором на діодній матриці Agilent 1100 series (ДДМ, детектування при довжині хвилі, рівній 215 нм) при елююванні в ізократичному режимі за 0-8,0 хвил. від 2 до 100 % MeCN (0,1 % ТФК) у воді (+0,1 % ТФК), 8,0-10,0 хвил. 100 % MeCN (0,1 % ТФК), 10,0-11,0 хвил. від 100 % до 2 % MeCN (+0,1 % ТФК), потім 11,0-13,0 хвил. 2 % MeCN (+0,1 % ТФК) при швидкості потоку, рівній 2,0 мл/хвил., при 25 °С. Використовували колонку Chromolith Performance RP-18e, 4,6×100 мм (Merck).

10 Час утримання для системи J ( $t_{Ret}$ ) вимірювали на приладі Thermo Finnigan, оснащеному детектором на фотодіодній матриці UV 6000LP (ДДМ, детектування при довжині хвилі, рівній 218 нм) при елююванні в ізократичному режимі за 0-8,0 хвил. від 2 до 100 % MeCN (0,1 % HCOOH) у воді (+0,1 % HCOOH), 8,0-10,0 хвил. 100 % MeCN (0,1 % HCOOH), потім 10,0-11,0 хвил. від 100 % до 2 % MeCN (+0,1 % HCOOH) при швидкості потоку, рівній 2,0 мл/хвил., при 30 °С. Використовували колонку Chromolith Performance RP-18e, 4,6×100 мм (Merck).

15 Час утримання для системи K ( $t_{Ret}$ ) вимірювали на приладі Agilent 1100, оснащеному детектором на діодній матриці Agilent 1100 series (ДДМ, детектування при довжині хвилі, рівній 215 нм) при елююванні в ізократичному режимі за 0-7,0 хвил. від 2 до 100 % MeCN (0,1 % ТФК) у воді (+0,1 % ТФК), 7,0-9,0 хвил. 100 % MeCN (0,1 % ТФК), потім 9,0-10,0 хвил. від 100 % до 2 % MeCN (+0,1 % ТФК) при швидкості потоку, рівній 1,0 мл/хвил., при 30 °С. Використовували колонку Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,0×125 мм.

25 Час утримання для системи L ( $t_{Ret}$ ) вимірювали на приладі Agilent 1100, оснащеному детектором на діодній матриці Agilent 1100 series (ДДМ, детектування при довжині хвилі, рівній 215 нм) при елююванні в ізократичному режимі за 0-5,0 хвил. від 20 до 100 % MeCN (0,1 % ТФК) у воді (+0,1 % ТФК), 5,0-6,5 хвил. 100 % MeCN (0,1 % ТФК), потім 6,5-7,0 хвил. від 100 % до 20 % MeCN (+0,1 % ТФК) при швидкості потоку, рівній 1,0 мл/хвил., при 30 °С. Використовували колонку Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,0×125 мм.

30 Час утримання для системи M ( $t_{Ret}$ ) вимірювали на приладі Waters, оснащеному детектором Waters Acquity UPLC PDA (детектування при довжині хвилі, рівній від 120 нм до 1200,0 нм) при елююванні в ізократичному режимі за 0-1,40 хвил. від 2 до 98 % MeCN (0,04 % HCOOH) у воді (+0,05 % HCOOH+0,05 % ацетату амонію), 1,40-2,15 хвил. 98 % MeCN (0,04 % HCOOH), 2,15-2,19 хвил. від 98 % до 2 % MeCN (+0,04 % HCOOH), потім 2,19-2,20 хвил. 2 % MeCN (+0,04 % HCOOH) при швидкості потоку, рівній 1,2 мл/хвил., при 50 °С. Використовували колонку Acquity HSS T3, 2,1×50 мм, 1,8 мкм.

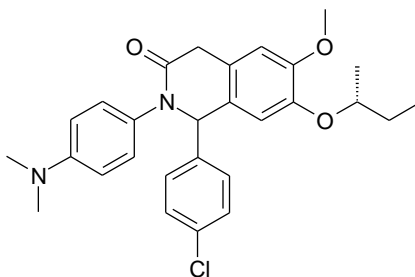
35 Час утримання для системи N ( $t_{Ret}$ ) вимірювали на приладі Agilent 1100, оснащеному детектором на діодній матриці Agilent 1100 series (ДДМ, детектування при довжині хвилі, рівній 215 нм-350 нм) при елююванні в ізократичному режимі за 0-1,40 хвил. від 2 до 98 % MeCN (0,04 % HCOOH) у воді (+0,5 % HCOOH+0,05 % ацетату амонію), 1,40-2,15 хвил. 98 % MeCN (0,04 % HCOOH), 2,15-2,19 хвил. від 98 % до 2 % MeCN (+0,04 % HCOOH), потім 2,19-2,20 хвил. 2 % MeCN (+0,04 % HCOOH) при швидкості потоку, рівній 1,2 мл/хвил., при 50 °С. Використовували колонку Acentis Express C18, 2,1×30 мм, 2,7 мкм.

40 Час утримання для системи O ( $t_{Ret}$ ) вимірювали на приладі Waters 2690, оснащеному детектором на фотодіодній матриці Waters 996 series (детектування при довжині хвилі, рівній від 215 нм до 254 нм) при елююванні в ізократичному режимі за 1,0-11,0 хвил. від 2 до 100 % MeCN (0,1 % ТФК) у воді (+0,1 % ТФК), потім 11,0-13,0 хвил. 100 % MeCN (+0,1 % ТФК) при швидкості потоку, рівній 1,0 мл/хвил., при 35 °С. Використовували колонку фірми Column Engineering, Inc., Matrix C18 4,6×150 мм (Lot#205), 3,0 мкм.

Приклади:

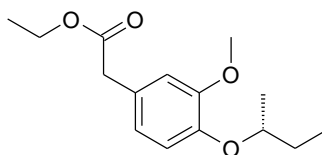
50 Приведені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу без обмеження його обсягу. Слід відмітити, що у деяких випадках сполуки, зазначені як проміжні продукти, також є сполуками формули I, запропонованими в даному винаході (також слід відмітити, що ці сполуки описуються формулою I). Назви сполук всіх прикладів або проміжних продуктів утворені автоматично з використанням програми AutoNom 2000 фірми IsisDraw. Якщо не зазначене конкретне джерело, тоді вихідні речовини отримують від звичайних постачальників, таких як Sigma-Aldrich, Fluka, Alpha Aesar, Merck, або від спеціально зазначених постачальників.

55 Приклад 1: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



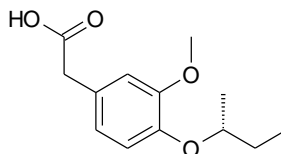
Проміжний продукт 1.3 (41,4 мг, 0,16 ммоль) додавали до розчину проміжного продукту 1.4 (40 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (1 мл) при КТ отриману жовту завись перемішували впродовж 1 год. По краплям додавали метансульфонову кислоту (0,10 мл, 1,6 ммоль) та суміш додатково перемішували впродовж 15 хвил. при КТ. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 10 мг, 0,017 ммоль, 10 %). ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,03$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  480,6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 0,93-1,03 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,25-1,34 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,57-1,85 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 3,79 (d,  $J=19,8$ , 1H), 3,86-3,95 (m, 4H), 4,17-4,26 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,68-6,74 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 4H).

Проміжний продукт 1.1: Етиловий ефір [4-((R)-втор-бутокси)-3-метоксифеніл]оцтової кислоти.



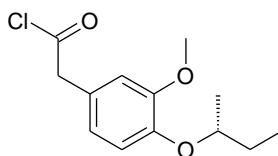
До розчину етилового ефіру (4-гідрокси-3-метоксифеніл)-оцтової кислоти (700 мг, 3,33 ммоль) в ДХМ (40 мл) послідовно додавали (S)-бутан-2-ол (0,37 мл, 4,0 ммоль),  $PPH_3$  на підкладці (вміст дорівнює 1,52 ммоль/г, 4,38 г, 6,66 ммоль) та ДТАД (1,15 г, 5,0 ммоль). Реакційну суміш струшували при КТ впродовж 3 год., потім фільтрували та смолу промивали за допомогою ДХМ. Фільтрат випарювали досуха та отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $SiO_2$ ; елювання у градієнтному режимі, гептан/ТБМЕ 95:5  $\rightarrow$  1:1) та отримували шукану сполуку (818 мг, 3,07 ммоль, 92 %) у вигляді безбарвного масла. ТШХ:  $R_F=0,85$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,46$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  267,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,00 (t,  $J=7,5$ , 3H), 1,28 (t,  $J=7,1$ , 3H), 1,33 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,17 (q,  $J=7,1$ , 2H), 4,25 (секстет,  $J=6,1$ , 1H), 6,79 (dd,  $J=8,3$ , 2,0, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H).

Проміжний продукт 1.2: [4-((R)-Втор-бутокси)-3-метоксифеніл]-оцтова кислота.



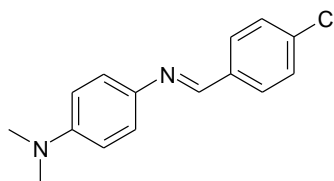
Суміш проміжного продукту 1.1 (818 мг, 3,07 ммоль) у EtOH (8 мл) та воді (2 мл) обробляли моногідратом LiOH (387 мг, 9,21 ммоль) при КТ та перемішували впродовж 1 год. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання 0,5 М HCl у воді, потім екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фракцію сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку (740 мг, 3,07 ммоль, кількісний вихід) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{Ret}=1,80$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  237,2  $[M-H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,00 (t,  $J=7,5$ , 3H), 1,33 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,21-4,31 (m, 1H), 6,78-6,88 (m, 3H).

Проміжний продукт 1.3: [4-((R)-Втор-бутокси)-3-метоксифеніл]-ацетилхлорид.



До розчину проміжного продукту 1.2 (372 мг, 1,56 ммоль) у ДХМ (15 мл) при 0 °С (баня з льодом) послідовно додавали оксалілхлорид (0,2 мл, 2,3 ммоль) та каталітичну кількість ДМФА (0,012 мл, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, потім випарювали досуха у вакуумі та отримували неочищену шукану сполуку (401 мг, 1,56 ммоль, кількісний вихід) у вигляді помаранчевого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжний продукт 1.4: N-[1-(4-Хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-N',N'-диметилбензол-1,4-діамін.



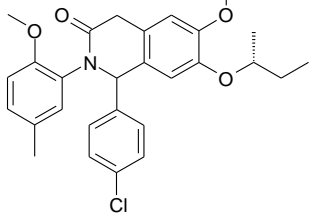
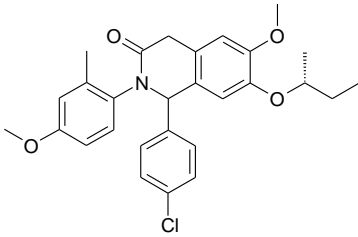
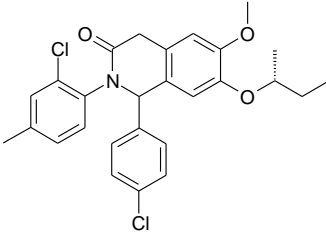
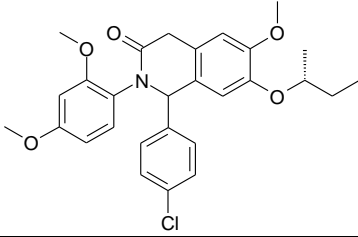
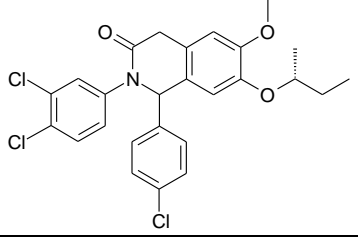
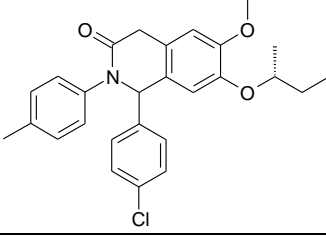
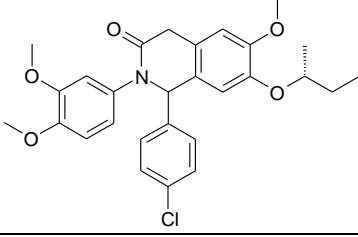
До суміші 4-хлорбензальдегіду (1,55 г, 11,0 ммоль) та N, N-диметилбензол-1,4-діаміну (1,5 г, 11,0 ммоль) в EtOH (15 мл) при КТ додавали каталітичну кількість AcOH (0,063 мл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником та перемішували впродовж 14 год. та за цей час відбувалося осадження. Після охолодження до КТ завись фільтрували та промивали гептаном. Тверду речовину збирали та сушили у високому вакуумі та отримували шукану сполуку (2,09 г, 8,08 ммоль, 73 %) у вигляді коричнюватої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 3,01 (s, 6H), 6,78 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

Приклад 2.

Сполуки 2aa-2bj отримували аналогічно одержанню у прикладі 1 з різних фенолацетилхлоридів (отримували аналогічно одержанню проміжного продукту 1.3) та імінів (отримували з наявних у продажу альдегідів та анілінів аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4).

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
2aa		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,88$ ; ІАТ-МС: m/z 465,3 [M+H] <sup>+</sup> .
2ab		1-(3,4-Дифторфеніл)-6,7-діетокси-2-(4-метокси-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,51$ ; ІАТ-МС: m/z 454,3 [M+H] <sup>+</sup> .
2ac		4-[1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензонітрил. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,60$ ; ІАТ-МС: m/z 447,1 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
2ad		1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-(5-метил-піридин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,67$ ; ІАТ-МС: m/z 437,2 [M+H] <sup>+</sup> .
2ae		2-Бензофуран-5-іл-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,67$ ; ІАТ-МС: m/z 462,1 [M+H] <sup>+</sup> .
2am		1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-(6-метил-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,72$ ; ІАТ-МС: m/z 437,2 [M+H] <sup>+</sup> .
2an		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламіно-2-метокси-феніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,96$ ; РХ-МС: m/z 496,2 [M+H] <sup>+</sup> .
2ao		1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-(4-морфолін-4-ілфеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,33$ ; РХ-МС: m/z 507,2 [M+H] <sup>+</sup> .
2ap		1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-(2-метокси-4-морфолін-4-ілфеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,36$ ; РХ-МС: m/z 537,2 [M+H] <sup>+</sup> .
2aq		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфеніл)-2-(3,4-диметилфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,96$ ; ІАТ-МС: m/z 465,6 [M+H] <sup>+</sup> .
2ar		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфеніл)-2-(2,4-диметилфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,97$ ; ІАТ-МС: m/z 465,6 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
2as		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(2-метокси-5-метилфеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,86$ ; ІАТ-МС: m/z 481,9 [M+H] <sup>+</sup> .
2at		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метокси-2-метилфеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,80$ ; ІАТ-МС: m/z 481,6 [M+H] <sup>+</sup> .
2au		7-((R)-втор-бутокс)-2-(2-хлор-4-метилфеніл)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=3,00$ ; ІАТ-МС: m/z 485,9 [M+H] <sup>+</sup> .
2av		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(2,4-диметоксифеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,74$ ; ІАТ-МС: m/z 497,7 [M+H] <sup>+</sup> .
2aw		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(3,4-дихлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=3,14$ ; ІАТ-МС: m/z 506,0 [M+H] <sup>+</sup> .
2ax		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-п-толіл-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,88$ ; ІАТ-МС: m/z 450,2 [M+H] <sup>+</sup> .
2ay		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(3,4-диметоксифеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,59$ ; ІАТ-МС: m/z 496,2 [M+H] <sup>+</sup> .

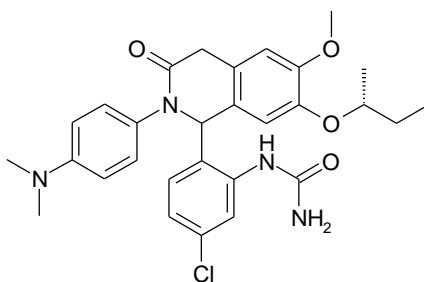
№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
2az		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,53$ ; ІАТ-МС: $m/z$ 490,1 $[M+H]^+$ .
2ba		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-піролідин-1-ілфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,73$ ; РХ-МС: $m/z$ 506,1 $[M+H]^+$ .
2bb		1-(4-Бромфеніл)-7-((R)-втор-бутокс)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,10$ ; РХ-МС: $m/z$ 523,4 $[M+H]^+$ .
2bc		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлор-2-метилфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,13$ ; РХ-МС: $m/z$ 493,5 $[M+H]^+$ .
2bd		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,11$ ; РХ-МС: $m/z$ 497,6 $[M+H]^+$ .
2be		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлор-3-метилфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,17$ ; РХ-МС: $m/z$ 493,4 $[M+H]^+$ .
2bf		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлор-3-нітрофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,08$ ; РХ-МС: $m/z$ 524,5 $[M+H]^+$ .



№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
2bg <sup>(1)</sup>		1-(3-Аміно-4-хлорфеніл)-7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,83$ ; РХ-МС: $m/z$ 494,4 $[M+H]^+$ .
2bh		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламіно-2-метоксифеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,10$ ; РХ-МС: $m/z$ 510,4 $[M+H]^+$ .
2bi		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламіно-2-метилфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,03$ ; РХ-МС: $m/z$ 493,2 $[M+H]^+$ .
2bj		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(2-метокси-4-морфолін-4-ілфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,50$ ; РХ-МС: $m/z$ 551,2 $[M+H]^+$ .

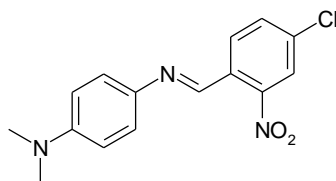
(1) Шукану сполуку (сіль з ТФК, 21,1 мг, 0,29 ммоль, 37 %) отримували у вигляді безбарвної твердої речовини відновленням нітрогрупи сполуки прикладу 2bf (41,5 мг, 0,079 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 3.3. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters).

Приклад 3: {2-[7-((R)-Втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорфеніл}-сечовина.



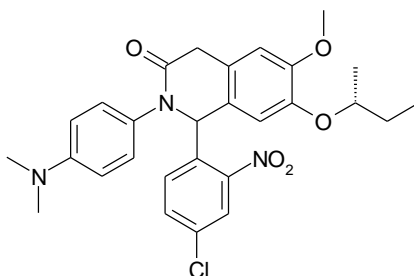
Суміш проміжного продукту 3.3 (20 мг, 0,040 ммоль) та NaOCN (7,9 мг, 0,121 ммоль) у AcOH (1 мл) та воді (2 мл) перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 13,0 мг, 0,020 ммоль, 49 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,62$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  537,4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 0,78-0,92 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,04-1,21 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,41-1,67 (m, 2H, суміш діастереоізомерів), 2,88 (s, 6H), 3,64 (d, J=20,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (dd, J=20,8, 4,6, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 6,15 (br. s., 2H), 6,25 (s, 1H), 6,65-6,73 (m, 2H), 6,79-6,85 (m, 2H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 1H), 7,31 (dd, J=8,6, 2,2, 1H), 7,74 (dd, J=17,6, 2,2, 1H), 7,99-8,05 (m, 1H).

Проміжний продукт 3.1: N-[1-(4-Хлор-2-нітрофеніл)-мет-(Е)-иліден]-N',N'-диметил-бензол-1,4-діамін.



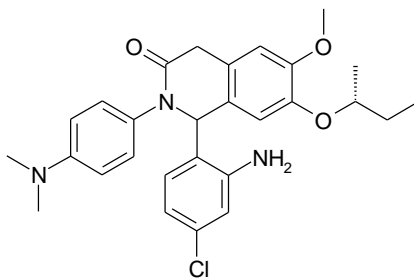
5 Шукану сполуку (660 мг, 2,17 ммоль, 59 %) отримували у вигляді чорної твердої речовини з N, N-диметилбензол-1,4-діаміну (500 мг, 3,67 ммоль) та 4-хлор-2-нітробензальдегіду (681 мг, 3,67 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 2,96 (s, 6H), 6,74-6,80 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,89 (dd, J=8,3, 2,0, 1H), 8,16-8,22 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

10 Проміжний продукт 3.2: 7-((R)-Втор-бутокс)-1-(4-хлор-2-нітрофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



15 Шукану сполуку (322 мг, 0,61 ммоль, 29 %) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з проміжного продукту 3.1 (650 мг, 2,14 ммоль) та проміжного продукту 1.3 (550 мг, 2,14 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, гептан/ТБМЕ 95:5 → 100 % ТБМЕ). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,19 (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=2,10 хвил.; РХ-МС: m/z 524,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,79-0,91 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,06-1,20 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,40-1,67 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 3,68 (d, J=20,8, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,02-4,17 (m, 2H), 6,42 (br. s., 1H), 6,58-6,66 (m, 3H), 6,76-6,84 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,71 (dd, J=8,6, 2,2, 1H), 7,91 (d, J=2,0, 1H).

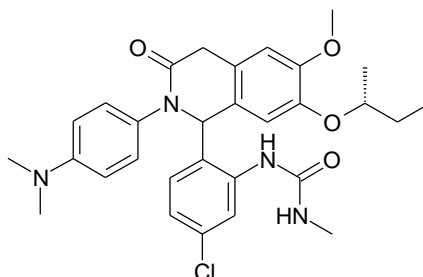
25 Проміжний продукт 3.3: 1-(2-Аміно-4-хлорфеніл)-7-((R)-втор-бутокс)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



30 У герметизованій колбі для проведення реакції суміш проміжного продукту 3.2 (322 мг, 0,61 ммоль) та Fe (343 мг, 6,1 ммоль) у AcOH (1,8 мл), воді (2,4 мл) та AcOEt (0,6 мл) нагрівали при 110 °C та перемішували впродовж 1 год. Суспензію охолоджували до КТ, фільтрували через шар целіту та тверду речовину промивали за допомогою AcOEt. Фільтрат концентрували у вакуумі, отриманий залишок розчиняли у AcOEt та промивали за допомогою 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у воді (2×). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7M NH<sub>3</sub> у MeOH 95:5 → 4:6) та отримували шукану сполуку (253 мг, 0,51 ммоль,

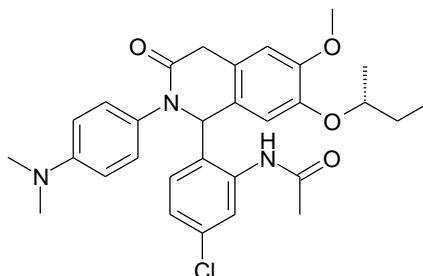
83 %) у вигляді коричнюватої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,31$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ, який містить 5 % 7M  $\text{NH}_3$  у MeOH 1:1:2); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,87$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  494,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,81-0,94 (m, 3H), 1,11-1,22 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,41-1,69 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 3,60 (d,  $J=20,5$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 4,00 (d,  $J=20,3$ , 1H), 4,05-4,15 (m, 1H), 5,42-5,48 (m, 2H), 6,17 (br. s., 1H), 6,46-6,51 (m, 1H), 6,54-6,57 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,90-6,99 (m, 3H), 7,05 (dd,  $J=8,2$ , 1,8, 1H).

Приклад 4: 1-{2-[7-((R)-Втор-бутокс)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорфеніл}-3-метилсечовина.



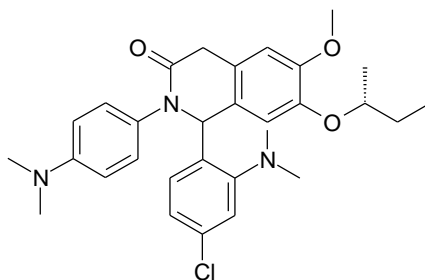
До розчину проміжного продукту 3.3 (33 мг, 0,067 ммоль) та піридину (0,086 мл, 1,07 ммоль) у MeCN (0,5 мл) порціями впродовж 4 годин при КТ додавали метилізоціанат (0,045 мл, 0,77 ммоль). Реакційну суміш додатково перемішували при КТ впродовж 14 годин, потім відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 28,0 мг, 0,042 ммоль, 63 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,70$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  551,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,79-0,91 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,04-1,19 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,41-1,66 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 3H), 2,88 (s, 6H), 3,59-3,67 (m,  $J=20,8$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,96-4,13 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,28-6,36 (m, 1H), 6,64-6,72 (m, 2H), 6,79 (d,  $J=2,7$ , 1H), 6,83 (s, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 7,30 (dd,  $J=8,6$ , 3,9, 1H), 7,69 (dd,  $J=19,3$ , 2,2, 1H), 7,96-8,03 (m, 1H).

Приклад 5: N-{2-[7-((R)-Втор-бутокс)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорфеніл}-ацетамід.



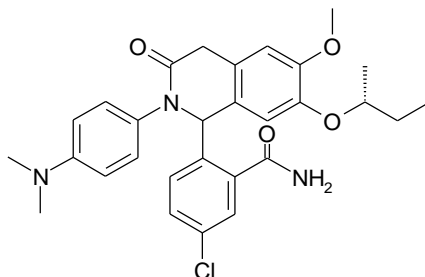
До суміші проміжного продукту 3.3 (20 мг, 0,040 ммоль) та піридину (0,010 мл, 0,12 ммоль) у MeCN (0,5 мл) при КТ додавали ацетилхлорид (0,006 мл, 0,081 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 14 год., потім відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 13,1 мг, 0,020 ммоль, 50 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,71$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  536,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,79-0,92 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,04-1,19 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,42-1,65 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 3H), 2,90 (s, 6H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,76 (d,  $J=1,5$ , 3H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,05-4,17 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,67-6,76 (m, 2H), 6,78-6,89 (m, 4H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 1H), 9,32 (d,  $J=17,1$ , 1H).

Приклад 6: 7-((R)-Втор-бутокс)-1-(4-хлор-2-диметиламінофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



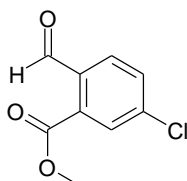
До розчину проміжного продукту 3.3 (29 мг, 0,059 ммоль) в ДХМ (1 мл) при КТ послідовно додавали АсОН (0,017 мл, 0,29 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,013 мл, 0,18 ммоль) та  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (62,2 мг, 0,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 год., потім додавали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 М у воді, дві фази розділяли та водний шар додатково екстрагували за допомогою ДХМ (2×). Об'єднані органічні фракції випарювали досуха та отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 18 мг, 0,024 ммоль, 41 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,17$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  522,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,79-0,91 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,04-1,19 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,42-1,66 (m, 2H), 2,29-2,37 (m, 6H), 2,85 (s, 6H), 3,62 (d,  $J=20,8$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 4,02-4,16 (m, 2H), 6,44 (br. s., 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 6,78-6,91 (m, 4H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,39 (d,  $J=8,3$ , 1H).

Приклад 7: 2-[7-((R)-Втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорбензамід.



До розчину проміжного продукту 7.4 (30 мг, 0,057 ммоль) у ДМФА (0,3 мл) послідовно додавали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15,3 мг, 0,29 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,024 мл, 0,17 ммоль) та ГАТУ (28,4 мг, 0,075 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 19,3 мг, 0,030 ммоль, 53 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,65$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  522,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,80-0,92 (2t,  $J=7,3$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,08-1,21 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,42-1,66 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 3,64 (d,  $J=20,5$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 4,05-4,16 (m, 2H), 6,61-6,68 (m, 2H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H).

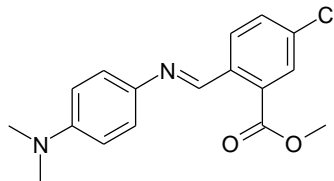
Проміжний продукт 7.1: Метильовий ефір 5-хлор-2-формілбензойної кислоти.



До гетерогенної суміші 5-хлор-2-формілбензойної кислоти (1,0 г, 5,42 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,12 г, 8,13 ммоль) у ДМФА (7 мл) при КТ додавали MeI (0,41 мл, 6,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 4 год., потім розводили за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$  та промивали водою (2×). Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (700 мг, 3,52 ммоль, 65 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини,

яку використовували без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,84$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  199,3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3,91 (s, 3H), 7,84-7,94 (m, 3H), 10,33 (s, 1H).

Проміжний продукт 7.2: Метилловий ефір 5-хлор-2-[(E)-4-диметиламіно-феніліміно]-метил-бензойної кислоти.

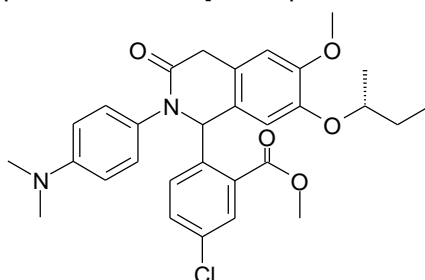


5

Шукану сполуку (653 мг, 2,06 ммоль, 50 %) отримували у вигляді чорної твердої речовини з N, N-диметилбензол-1,4-діаміну (555 мг, 4,08 ммоль) та проміжного продукту 7.1 (810 мг, 4,08 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2,94 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 6,74-6,79 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,74 (dd,  $J=8,4$ , 2,1, 1H), 7,84 (d,  $J=2,2$ , 1H), 8,15 (d,  $J=8,6$ , 1H), 9,03 (s, 1H).

10

Проміжний продукт 7.3: Метилловий ефір 2-[7-((R)-втор-бутоксид)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорбензойної кислоти.



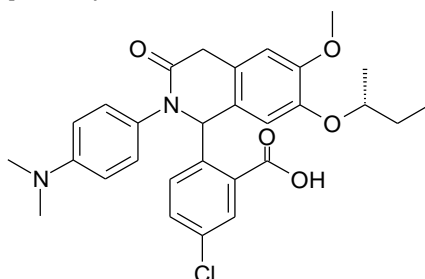
Шукану сполуку (537 мг, 1,0 ммоль, 48 %) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з проміжного продукту 7.2 (653 мг, 2,06 ммоль) та проміжного продукту 1.3 (530 мг, 2,06 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ 95:5  $\rightarrow$  3:7). ТШХ:  $R_f=0,20$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,07$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  537,4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,78-0,91 (2t,  $J=7,3$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,04-1,18 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,40-1,68 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 3,67 (d,  $J=21,0$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,99-4,09 (m, 1H), 4,14 (d,  $J=21,0$ , 1H), 6,54-6,61 (m, 2H), 6,65-6,69 (m, 1H), 6,71-6,77 (m, 2H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,51 (dd,  $J=8,6$ , 2,4, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H).

15

20

Проміжний продукт 7.4: 2-[7-((R)-Втор-бутоксид)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорбензойна кислота.

25

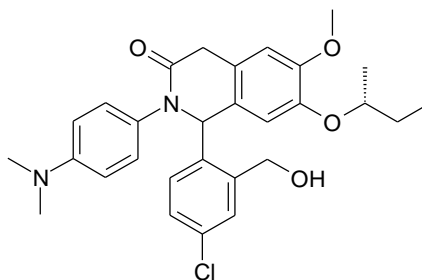


Суміш проміжного продукту 7.3 (100 мг, 0,19 ммоль) та моногідрату  $\text{LiOH}$  (39,1 мг, 0,93 ммоль) у  $\text{MeOH}$  (1 мл) та воді (0,5 мл) нагрівали при  $50^\circ\text{C}$  та перемішували впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, концентрували у вакуумі, розводили водою та нейтралізували шляхом додавання 2 М  $\text{HCl}$  у воді (0,47 мл). Отриману завись екстрагували за допомогою ДХМ (3 $\times$ ) та об'єднані органічні фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (87,5 мг, 0,17 ммоль, 90 %) у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,78$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  523,5  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,78-0,91 (2t,  $J=7,3$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,05-1,19 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,38-1,65 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 3,63-3,70 (m,  $J=20,8$ , 1H), 3,75 (s, 3H), 3,99-4,09 (m, 1H), 4,15 (d,  $J=21,0$ , 1H), 6,60-6,67 (m, 2H), 6,76-6,82 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,88 (d,  $J=2,9$ , 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 1H), 13,60 (br. s., 1H).

30

35

Приклад 8: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлор-2-гідроксиметилфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



5

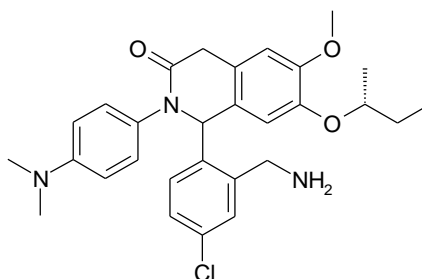
До розчину проміжного продукту 7.3 (150 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (3 мл) при КТ послідовно додавали  $\text{LiBH}_4$  (18,3 мг, 0,84 ммоль) та MeOH (0,034 мл, 0,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 3 год., потім реакцію обережно зупиняли шляхом додавання  $\text{HCl}$  2 М у воді, розводили за допомогою ДХМ та промивали за допомогою  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 М у воді. Водний шар додатково екстрагували за допомогою ДХМ (2×) та об'єднані органічні фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7 М  $\text{NH}_3$  в MeOH 95:5 → 3:7) та отримували шукану сполуку (95,2 мг, 0,19 ммоль, 67 %) у вигляді майже білої твердої речовини. ТШХ:  $R_f=0,18$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ, який містить 1 % 7 М  $\text{NH}_3$  в MeOH 1:1:2); ВЕРХ:  $A_{\text{Ret}}=1,73$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  509,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,76-0,88 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,02-1,14 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,37-1,65 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 3,67 (d,  $J=21,3$ , 1H), 3,76 (s, 3H), 3,99-4,27 (m, 4H), 5,46 (br. s., 1H), 6,22 (br. s., 1H), 6,54-6,61 (m, 2H), 6,69-6,75 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,26 (s, 3H).

10

15

20

Приклад 9: 1-(2-Амінометил-4-хлорфеніл)-7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



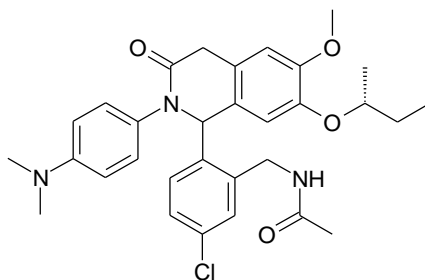
25

У герметизованій колбі для проведення реакції суміш сполуки прикладу 8 (20 мг, 0,039 ммоль) та  $\text{SOCl}_2$  (0,014 мл, 0,20 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) нагрівали при 40 °C та перемішували впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ та випарювали досуха. До залишку додавали 7 М розчин  $\text{NH}_3$  у MeOH (1,0 мл, 7,03 ммоль) та отриманий розчин нагрівали при 70 °C та перемішували впродовж 14 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ та відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 6,8 мг, 0,009 ммоль, 23 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $A_{\text{Ret}}=1,38$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  508,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,78-0,90 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,03-1,16 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,41-1,62 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 3,70 (d,  $J=21,0$ , 1H), 3,79 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,05 (d,  $J=20,8$ , 1H), 4,09-4,21 (m, 1H), 6,20 (br. s., 1H), 6,55-6,59 (m, 1H), 6,60-6,65 (m, 2H), 6,70-6,76 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,19 (d,  $J=8,3$ , 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 8,13 (br. s., 2H).

30

35

Приклад 10: N-[2-[7-((R)-Втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорбензил]-ацетамід.



До суміші неочищеної сполуки прикладу 9 (24 мг, 0,047 ммоль) та Et<sub>3</sub>N (0,020 мл, 0,14 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) при КТ додавали ацетилхлорид (0,007 мл, 0,094 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 12 мг, 0,018 ммоль, 38 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{Ret}=1,70$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  550,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,76-0,89 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,00-1,16 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,38-1,62 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 3,68 (d, J=21,3, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,04-4,18 (m, 2H), 4,19-4,29 (m, 1H), 6,29 (br. s., 1H), 6,57-6,65 (m, 3H), 6,70-6,76 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 8,28-8,35 (m, 1H).

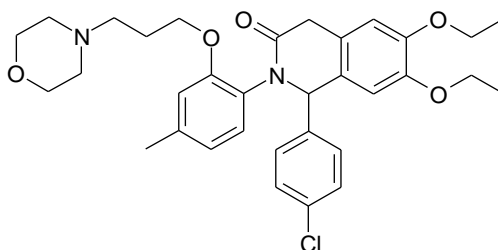
Приклад 11.

Сполуки 11a-11f отримували за реакцією проміжного продукту 3.3 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) з різними ізоціанатами, ацилхлоридами або альдегідами аналогічно одержанню у прикладі 4, 5 та 6 відповідно або за реакцією проміжного продукту 7.4 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) з різними амінами аналогічно одержанню у прикладі 7, або за реакцією сполуки прикладу 8 (або її аналогів, отриманих аналогічним чином) з різними амінами аналогічно одержанню у прикладі 9.

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
11a		N-{5-хлор-2-[6,7-діетокси-2-(4-метокси-феніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-феніл}-ацетамід. ВЕРХ: $t_{Ret}=2,08$ ; ІАТ-МС: $m/z$ 509,2 [M+H] <sup>+</sup> .
11b		1-{2-[7-((R)-втор-бутокс)-2-(4-диметил-амінофеніл)-6-метокси-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорфеніл}-3-етилсечовина. ВЕРХ: $t_{Ret}=1,80$ ; РХ-МС: $m/z$ 565,5 [M+H] <sup>+</sup> .
11c		N-{2-[7-((R)-втор-бутокс)-2-(4-диметил-амінофеніл)-6-метокси-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорфеніл}-пропіонамід. ВЕРХ: $t_{Ret}=1,82$ ; РХ-МС: $m/z$ 550,3 [M+H] <sup>+</sup> .
11d		7-((R)-втор-бутокс)-1-[4-хлор-2-(етилметил-аміно)феніл]-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}=2,29$ ; РХ-МС: $m/z$ 536,6 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
11e		2-[7-((R)-втор-бутоксид)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлор-N-метилбензамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,75$ ; РХ-МС: $m/z$ 536,4 $[M+H]^+$ .
11f		7-((R)-втор-бутоксид)-1-(4-хлор-2-метиламінометилфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,40$ ; РХ-МС: $m/z$ 522,3 $[M+H]^+$ .

Приклад 12: 1-(4-Хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-[4-метил-2-(3-морфолін-4-ілпропокси)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. (Методика А)

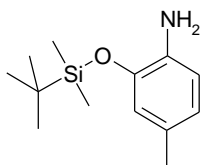


5

До розчину проміжного продукту 12.3 (25 мг, 0,055 ммоль) у ДХМ (1,5 мл) послідовно додавали 3-морфолін-4-ілпропан-1-ол (0,009 мл, 0,066 ммоль),  $PPh_3$  на підкладці (вміст дорівнює 1,52 ммоль/г, 109 мг, 0,166 ммоль) та ДТАД (19,1 мг, 0,083 ммоль). Реакційну суміш струшували при КТ впродовж 3 год., потім фільтрували та смолу промивали за допомогою ДХМ. Фільтрат випарювали досуха та отриманий залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 9,9 мг, 0,014 ммоль, 26 %). ВЕРХ:  $A_{tRet}=1,98$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  580,6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ): 1,27-1,52 (m, 6H), 1,97-2,15 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,50-2,82 (m, 1H), 2,83-3,28 (m, 4H), 3,38-4,25 (m, 13H), 5,66 (s, 1H), 6,54-6,80 (m, 2H), 6,82-7,07 (m, 3H), 7,15-7,40 (m, 4H).

15

Проміжний продукт 12.1: 2-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-4-метил-феніламін.



20

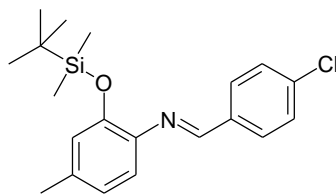
До розчину 2-аміно-5-метилфенолу (500 мг, 4,0 ммоль) та імідазолу (298 мг, 4,4 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали TBDMSCl (660 мг, 4,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 3 год., потім розводили водою та екстрагували за допомогою  $AcOEt$ . Органічну фракцію сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $SiO_2$ ; елювання у градієнтному режимі, гептан/ТБМЕ, який містить 5 % 7М  $NH_3$  у MeOH 95:5 → 8:2) та отримували шукану сполуку (724 мг, 3,1 ммоль, 77 %) у вигляді червонуватого масла. ТШХ:  $R_F=0,94$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2, який містить 5 % 7М  $NH_3$  у MeOH); ВЕРХ:  $A_{tRet}=1,80$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  238,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 0,26 (s, 6H), 1,04 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 3,56 (br. s., 1H), 6,56-6,67 (m, 3H).

25

30

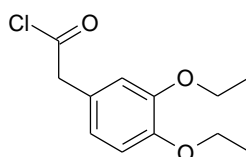
Проміжний продукт 12.2: [2-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-4-метилфеніл]-[1-(4-хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-амін.





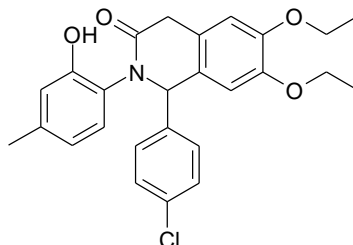
Шуканий проміжний продукт (1,06 г, 2,94 ммоль, 97 %) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з проміжного продукту 12.1 (724 мг, 3,05 ммоль) та 4-хлорбензальдегіду (429 мг, 3,05 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,17 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 6,73-6,83 (m, 2H), 6,94 (d,  $J=7,8$ , 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,81-7,87 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).

Проміжний продукт 12.3: (3,4-діетоксифеніл)-ацетилхлорид.



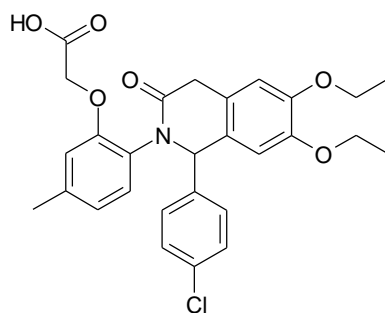
До розчину (3,4-діетоксифеніл)-оцтової кислоти (2,0 г, 8,9 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0 °С (баня з льодом) послідовно додавали оксалілхлорид (1,13 мл, 13,4 ммоль) та каталітичну кількість ДМФА (0,069 мл, 0,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год., потім випарювали досуха у вакуумі та отримували неочищений (3,4-діетоксифеніл)-ацетилхлорид (2,2 г, 8,9 ммоль, кількісний вихід) у вигляді коричневого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжний продукт 12.4: 1-(4-Хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-(2-гідрокси-4-метилфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



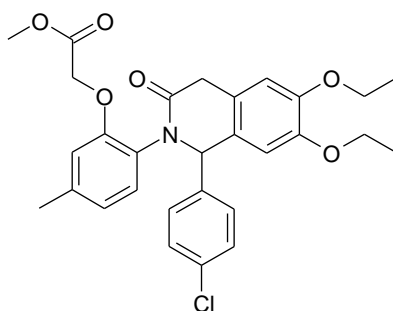
Шуканий проміжний продукт (600 мг, 1,33 ммоль, 45 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 12.2 (1,06 г, 2,94 ммоль) та проміжного продукту 12.3 (715 мг, 2,94 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Для відщеплення силільної групи *in situ* після додавання метансульфонової кислоти необхідне було більш тривале (14 год.) проведення реакції. Шукану сполуку очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ 95:5 → 4:6). ТШХ:  $R_f=0,33$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $A_{\text{Ret}}=2,51$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  452,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,44-1,52 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,04-4,17 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 6,73-6,82 (m, 4H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 2H).

Приклад 13: {2-[1-(4-Хлорфеніл)-6,7-діетокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-5-метилфенокси}-оцтова кислота.



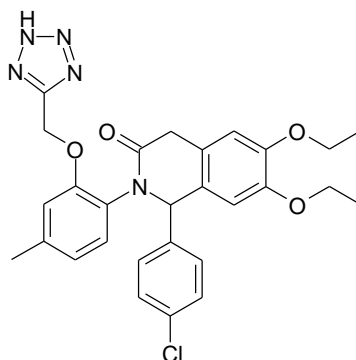
Суміш проміжного продукту 13.1 (44 мг, 0,084 ммоль) у MeOH (0,8 мл) та воді (0,2 мл) при КТ обробляли моногідратом LiOH (10,6 мг, 0,25 ммоль) та перемішували впродовж 1 год. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання 0,5 М HCl у воді, потім екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фракцію сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриманий залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (8,5 мг, 0,017 ммоль, 20 % за 2 стадії). ВЕРХ:  $\lambda_{\text{Ret}}=2,41$  хвил.; РХ-МС: m/z 510,8 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,26 (t, J=6,9, 3H), 1,33 (t, J=6,9, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,53 (d, J=19,6, 1H), 3,89 (d, J=19,5, 1H), 3,90-4,01 (m, 2H), 4,05 (q, J=6,9 Гц, 2H), 4,44 (d, J=15,9, 1H), 4,59 (d, J=15,9, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,64-6,69 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,77 (d, J=7,8, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,23 (d, J=2,1, 4H).

Проміжний продукт 13.1: Метилевий ефір {2-[1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-5-метилфенокси}-оцтової кислоти. (Методика В)



До розчину проміжного продукту 12.4 (38 мг, 0,084 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) послідовно додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54,8 мг, 0,17 ммоль) та метилевий ефір бромцтової кислоти (0,012 мл, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвилин, потім піддавали розподіленню між водою та AcOEt. Органічну фазу відділяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищений шуканий проміжний продукт (44,1 мг) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $\lambda_{\text{Ret}}=2,66$  хвил.; РХ-МС: m/z 525,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 14: 1-(4-Хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-[4-метил-2-(2Н-тетразол-5-ілметокси)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



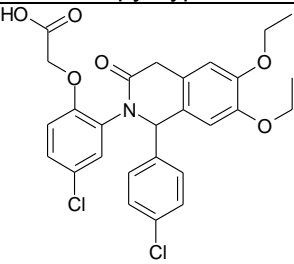
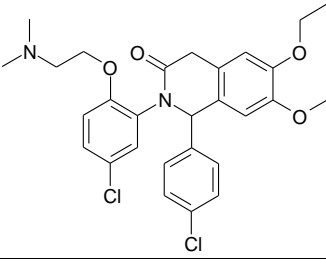
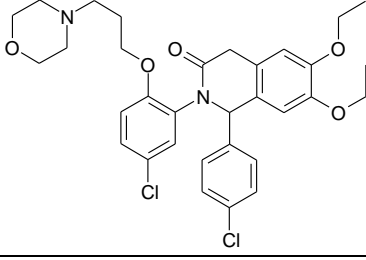
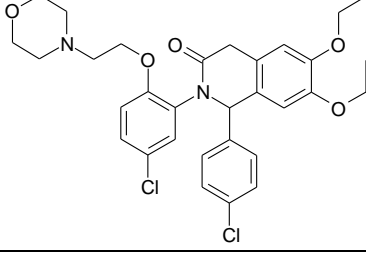
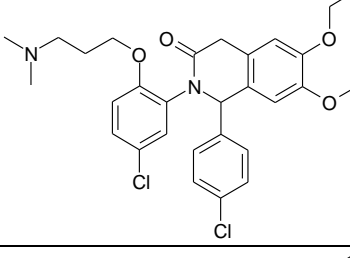
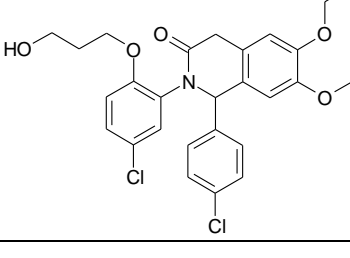
До розчину проміжного продукту 12.4 (50 мг, 0,11 ммоль) у ацетоні (1 мл) послідовно додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45,4 мг, 0,33 ммоль) та бромацетонітрил (0,011 мл, 0,17 ммоль). Реакційну

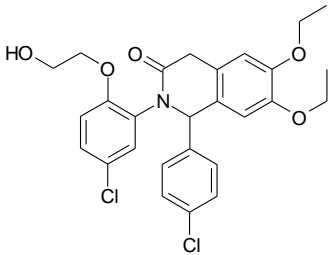
суміш перемішували при КТ впродовж 3 год., потім розводили за допомогою AcOEt та промивали водою. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриманий залишок розчиняли у ДМФА (0,5 мл), потім додавали NH<sub>4</sub>Cl (19,6 мг, 0,33 ммоль) та NaN<sub>3</sub> (21,4 мг, 0,033 ммоль) та гетерогенну суміш нагрівали при 100 °C та перемішували впродовж 24 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, фільтрували та відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (25 мг, 0,047 ммоль, 43 %). ВЕРХ:  $A_{tRet}=2,47$  хвил.; РХ-МС: m/z 535,8 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 1,35 (t, J=7,0, 3H), 1,43 (t, J=7,0, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,60-3,78 (m, 1H), 3,83-4,20 (m, 5H), 5,16-6,05 (m, 3H), 6,55-7,38 (m, 9H).

Приклад 15.

Сполуки 15a-15l отримували за реакцією проміжного продукту 12.4 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) з різними аліфатичними спиртами або галогенідами аналогічно одержанню у прикладі 12 (методика А) або одержанню проміжного продукту 13.1 (методика В) відповідно.

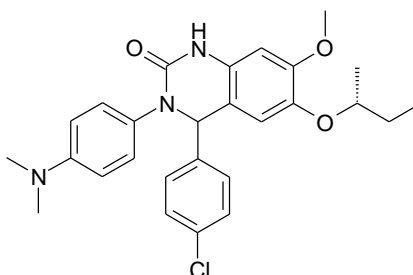
№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
15a		1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-[4-метил-2-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,95$ ; РХ-МС: m/z 566,9 [M+H] <sup>+</sup> .
15b		1-(4-хлорфеніл)-2-[2-(3-диметиламіно-пропокси)-4-метилфеніл]-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,97$ ; РХ-МС: m/z 537,9 [M+H] <sup>+</sup> .
15c		1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-{4-метил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етокси]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,77$ ; ІАТ-МС: m/z 579,7 [M+H] <sup>+</sup> .
15d		1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-{4-метил-2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропокси]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,77$ ; ІАТ-МС: m/z 592,4 [M+H] <sup>+</sup> .
15e		{4-хлор-2-[1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-фенокси}-оцтової кислоти метиловий ефір. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,76$ ; РХ-МС: m/z 545,8 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
15f		{4-хлор-2-[1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-фенокси}-оцтова кислота. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,49$ ; РХ-МС: $m/z$ 531,8 $[M+H]^+$ .
15g		2-[5-хлор-2-(2-диметиламіноетокси)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,00$ ; ІАТ-МС: $m/z$ 544,7 $[M+H]^+$ .
15h		2-[5-хлор-2-(3-морфолін-4-ілпропокси)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,03$ ; РХ-МС: $m/z$ 601,8 $[M+H]^+$ .
15i		2-[5-хлор-2-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,03$ ; РХ-МС: $m/z$ 586,8 $[M+H]^+$ .
15j		2-[5-хлор-2-(3-диметиламінопропокси)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,03$ ; РХ-МС: $m/z$ 558,9 $[M+H]^+$ .
15k		2-[5-хлор-2-(3-гідроксипропокси)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,57$ ; РХ-МС: $m/z$ 531,7 $[M+H]^+$ .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
15l <sup>(1)</sup>		2-[5-хлор-2-(2-гідроксиетокси)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,55$ ; РХ-МС: $m/z$ 517,8 $[M+H]^+$ .

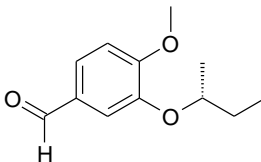
(1) Шукану сполуку (2,5 мг, 0,005 ммоль, 15 %) отримували видаленням метильної групи зі сполуки прикладу 15e (17,4 мг, 0,032 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 8. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters).

Приклад 16: 6-((R)-Втор-бутокси)-4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламіно-феніл)-7-метокси-3,4-дигідро-1Н-хіназолін-2-он. (Методика А)



До суміші проміжного продукту 16.7 (90 мг, 0,19 ммоль) та формиату амонію (237 мг, 3,77 ммоль) у MeOH (2 мл) додавали Pd/C (2 мг, 0,019 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С, перемішували впродовж 14 год., потім охолоджували до КТ та фільтрували через шар целюти. Осад на фільтрі промивали за допомогою MeOH та фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли у AcOEt та послідовно промивали водою та за допомогою 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елюювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ 95:5 → 100 % ТБМЕ) та отримували шукану сполуку (49 мг, 0,10 ммоль, 54 %) у вигляді майже білої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,14 (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,98$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  480,2  $[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,81-0,93 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,06-1,16 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,40-1,64 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,99-4,13 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,51-6,54 (m, 1H), 6,59-6,64 (m, 2H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 4H), 9,36 (s, 1H).

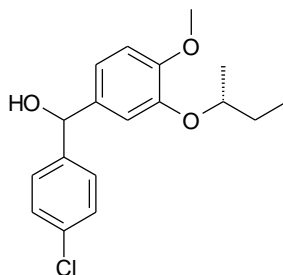
Проміжний продукт 16.1: 3-((R)-Втор-бутокси)-4-метоксибензальдегід.



До розчину 3-гідрокси-4-метоксибензальдегіду (4 г, 26,3 ммоль), PPh<sub>3</sub> (9,65 г, 36,8 ммоль) та (S)-бутан-2-олу (2,9 мл, 31,5 ммоль) у ДХМ (100 мл) при 0 °С (баня з льодом) повільно додавали ДТАД (9,08 г, 39,4 ммоль). Після додавання жовтому розчину давали нагрітися до КТ та додатково перемішували впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш послідовно промивали за допомогою 2М HCl у воді (2×) та 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елюювання у градієнтному режимі, гептан/ТБМЕ 95:5 → 7:3) та отримували шукану сполуку (2,42 г, 11,6 ммоль, 44 %) у вигляді світло-жовтого масла. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,4 (гептан/ТБМЕ 1:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,93$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  209,2  $[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,93 (t, J=7,5, 3H), 1,24 (d, J=6,1, 3H), 1,53-1,75 (m, 2H), 3,87

(s, 3H), 4,38-4,47 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,3, 1H), 7,39 (d, J=1,7, 1H), 7,54 (dd, J=8,3, 2,0, 1 H), 9,83 (s, 1H).

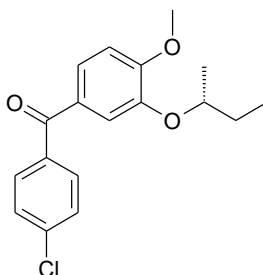
Проміжний продукт 16.2: [3-((R)-Втор-бутокси)-4-метоксифеніл]-(4-хлорфеніл)-метанол.



5

Розчин проміжного продукту 16.1 (576 мг, 2,77 ммоль) у ТГФ (20 мл) охолоджували до 0 °С (баня з льодом) та обробляли 4-хлорфенілмагнійбромідом (1М розчин у ТГФ, 4,15 мл, 4,15 ммоль). Після додавання реакційну суміш додатково перемішували впродовж 1,5 год. при 0 °С, потім реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Отриману завись розводили водою та екстрагували за допомогою ДХМ (2×). Об'єднані органічні фракції сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (1,01 г) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,51$  хвил.; ІАТ-МС: m/z 319,2 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,86-0,93 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,13-1,21 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,47-1,70 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 1H), 5,62 (d, J=3,9, 1H), 5,86 (d, J=4,2, 1H), 6,81-6,90 (m, 2H), 6,93 (d, J=1,7, 1H), 7,33-7,38 (m, 4H).

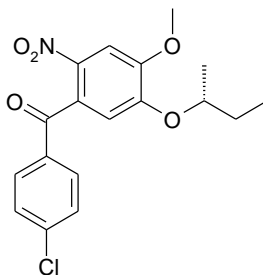
Проміжний продукт 16.3: [3-((R)-Втор-бутокси)-4-метоксифеніл]-(4-хлорфеніл)метанон.



20

До розчину проміжного продукту 16.2 (1,01 г) в CHCl<sub>3</sub> (15 мл) однією порцією додавали MnO<sub>2</sub> (2,88 г, 33,1 ммоль). Суспензію кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 3 год., потім охолоджували до КТ та фільтрували через шар целіту. Осад на фільтрі промивали за допомогою ДХМ та фільтрат випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (965 мг) у вигляді помаранчевого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,85$  хвил.; РХ-МС: m/z 319,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,92 (t, J=7,3, 3H), 1,24 (d, J=6,1, 3H), 1,53-1,74 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,33-4,42 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,3, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H).

Проміжний продукт 16.4: [5-((R)-Втор-бутокси)-4-метокси-2-нітрофеніл]-(4-хлорфеніл)-метанон.

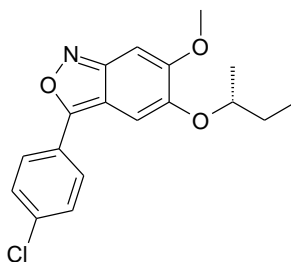


35

До розчину проміжного продукту 16.3 (965 мг) в AcOH (10 мл) при 0 °С (баня з льодом)

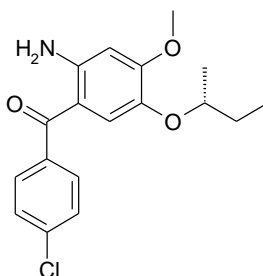
повільно додавали  $\text{HNO}_3$  (0,86 мл, 19,3 ммоль). Після додавання реакційної суміші давали нагрітися до КТ, потім додатково перемішували впродовж 1 год. та виливали у холодну воду. Отриманий осад збирали фільтруванням та промивали 2М водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Тверду речовину розчиняли у ДХМ, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку (1,0 г, 2,76 ммоль) у вигляді коричнюватої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,82$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  364,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,89 (t,  $J=7,3$ , 3H), 1,23 (d,  $J=5,9$ , 3H), 1,54-1,76 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,61-4,71 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,79 (s, 1H).

Проміжний продукт 16.5: 5-((R)-Втор-бутокси)-3-(4-хлорфеніл)-6-метокси-бензо[с]ізоксазол.



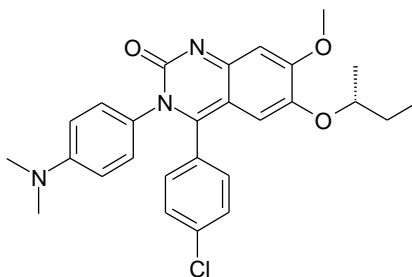
У герметизованій колбі для проведення реакції суміш проміжного продукту 16.4 (1,0 г, 2,76 ммоль) та  $\text{SnCl}_2$  (5,24 г, 27,6 ммоль) у EtOH (10 мл) нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  та перемішували впродовж 1 год. Отриману суспензію охолоджували до КТ та фільтрували. Тверду речовину розчиняли у ДХМ (200 мл) та промивали 1М водним розчином NaOH (2×). Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку (581 мг, 1,75 ммоль, 63 %) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,97$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  332,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,95 (t,  $J=7,5$ , 3H), 1,29 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,58-1,79 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,60-4,71 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,01-8,08 (m, 2H).

Проміжний продукт 16.6: [2-Аміно-5-((R)-втор-бутокси)-4-метоксифеніл]-(4-хлорфеніл)-метанон.



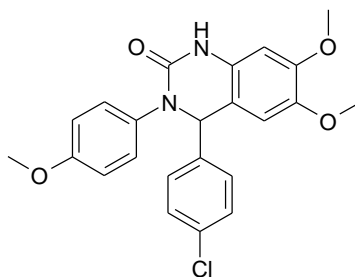
У герметизованій колбі для проведення реакції суміш проміжного продукту 16.5 (522 мг, 1,57 ммоль) та Fe (879 мг, 15,7 ммоль) у AcOH (3 мл), воді (4 мл) та AcOEt (1 мл) нагрівали при  $110^\circ\text{C}$  та перемішували впродовж 30 хвилин. Отриману суспензію охолоджували до КТ, нейтралізували шляхом додавання насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  до pH 7 та фільтрували через шар целіту. Тверду речовину промивали за допомогою AcOEt та двофазний фільтрат переносили в ділильну лійку. Водний шар відділяли та додатково екстрагували за допомогою AcOEt (3×). Об'єднані органічні фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елюювання у ізократичному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ 95:5) та отримували шукану сполуку (525 мг, 1,57 ммоль, кількісний вихід) у вигляді коричнюватої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,57$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,64$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  334,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,82 (t,  $J=7,5$ , 3H), 1,07 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,36-1,60 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,80-3,88 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,49-7,59 (m, 4H).

Проміжний продукт 16.7: 6-((R)-Втор-бутокси)-4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметил-амінофеніл)-7-метокси-3Н-хіназолін-2-он.



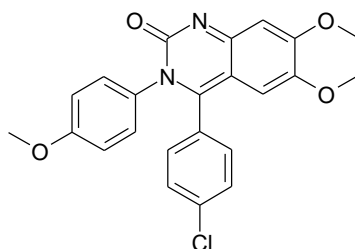
До розчину проміжного продукту 16.6 (300 мг, 0,9 ммоль) у толуолі (8 мл) додавали (4-ізоціанатофеніл)-диметиламін (219 мг, 1,35 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 110 °С та перемішували впродовж 4,5 днів. Потім додавали ПТСК (15,48 мг, 0,09 ммоль) та суміш додатково перемішували при 110 °С впродовж ще 14 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ та випарювали досуха. Отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/МеОН 99:1 → 9:1) та отримували шукану сполуку (100 мг, 0,21 ммоль, 23 %) у вигляді темної твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,29 (ДХМ/МеОН 9:1); ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=2,07 хвил.; РХ-МС: m/z 478,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 17: 4-(4-Хлорфеніл)-6,7-диметокси-3-(4-метоксифеніл)-3,4-дигідро-1Н-хіназолін-2-он. (Методика В)



До розчину неочищеного проміжного продукту 17.1 (25 мг) у МеОН (1 мл) однією порцією при КТ додавали NaBH<sub>4</sub> (4,7 мг, 0,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 3 год. та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у ДХМ, промивали водою та органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (9,5 мг, 0,022 ммоль, 38 %). ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=2,17 хвил.; ІАТ-МС: m/z 425,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 3,70 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,81 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H).

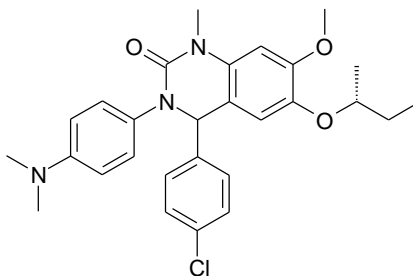
Проміжний продукт 17.1: 4-(4-Хлорфеніл)-6,7-диметокси-3-(4-метокси-феніл)-3Н-хіназолін-2-он.



Неочищений шуканий проміжний продукт (136 мг) отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини з (2-аміно-4,5-диметоксифеніл)-(4-хлорфеніл)метанону (100 мг, 0,34 ммоль, придбаний у фірми ChemCollect GmbH) та 1-ізоціанато-4-метоксибензолу (0,044 мл, 0,34 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 16.7. Неочищений проміжний продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=2,53 хвил.; ІАТ-МС: m/z 441,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 18: 6-((R)-Втор-бутокси)-4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламіно-феніл)-7-метокси-1-метил-3,4-дигідро-1Н-хіназолін-2-он.





До розчину сполуки прикладу 16 (20 мг, 0,042 ммоль) у ТГФ (0,3 мл) обережно додавали NaH (60 % у мінеральному маслі, 3,3 мг, 0,083 ммоль) при КТ. Суміш нагрівали при 50 °С та перемішували впродовж 30 хвилин. Додавали MeI (0,005 мл, 0,083 ммоль) при 50 °С та реакційну суміш додатково перемішували впродовж 1 год., потім охолоджували до КТ та реакцію зупиняли шляхом додавання MeOH. Отриманий прозорий розчин відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 9,4 мг, 0,015 ммоль, 37 %) у вигляді майже білої твердої речовини. ВЕРХ:  $A_{tRet}=2,10$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  494,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 0,84-0,94 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,09-1,19 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,43-1,66 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,08-4,21 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,67-6,78 (m, 2H), 6,91-7,02 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H).

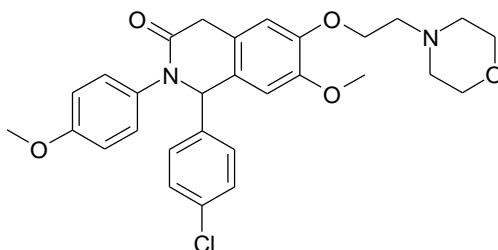
#### Приклад 19.

Сполуки 19a-19f отримували за реакцією проміжного продукту 16.6 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) або наявного у продажу (2-аміно-4,5-диметоксифеніл)-(4-хлорфеніл)-метанону з різними ізоціанатами аналогічно одержанню у прикладі 16 (методика А) або прикладі 17 (методика В), або алкілуванням сполуки прикладу 16 (або її аналогів, отриманих аналогічним чином) різними алкілгалогенідами, як це описано у прикладі 18.

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
19a		4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,54$ ; РХ-МС: $m/z$ 438,1 $[M+H]^+$ .
19b		6-((R)-втор-бутокс)-4-(4-хлорфеніл)-7-метокси-3-(4-метоксифеніл)-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,65$ ; РХ-МС: $m/z$ 467,1 $[M+H]^+$ .
19c		4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-6,7-диметокси-1-метил-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,69$ ; РХ-МС: $m/z$ 452,0 $[M+H]^+$ .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
19d		4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-1-етил-6,7-диметокси-3,4-дигідро-1Н-хіназолін-2-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,79$ ; РХ-МС: $m/z$ 466,1 $[M+H]^+$ .
19e		4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-1-ізопропіл-6,7-диметокси-3,4-дигідро-1Н-хіназолін-2-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,94$ ; РХ-МС: $m/z$ 480,1 $[M+H]^+$ .
19f		6-((R)-втор-бутокс)-4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-1-етил-7-метокси-3,4-дигідро-1Н-хіназолін-2-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,17$ ; РХ-МС: $m/z$ 508,6 $[M+H]^+$ .

Приклад 20: 1-(4-Хлорфеніл)-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-6-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.

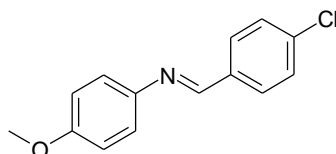


5

До розчину проміжного продукту 20.3 (15 мг, 0,037 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) послідовно додавали 2-морфолін-4-ілетанол (0,005 мл, 0,044 ммоль),  $\text{PPh}_3$  на підкладці (вміст дорівнює 1,52 ммоль/г, 72,2 мг, 0,11 ммоль) та ДТАД (12,6 мг, 0,055 ммоль). Реакційну суміш струшували при КТ впродовж 3 год., потім фільтрували та смолу промивали за допомогою ДХМ. Фільтрат випарювали досуха та отриманий залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 5 мг, 0,008 ммоль, 21 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,66$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  523,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 20.1: [1-(4-Хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-(4-метокси-феніл)-амін.

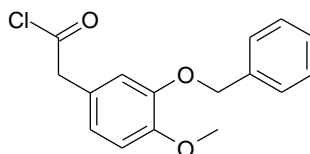
15



Шуканий проміжний продукт (1,88 г, 7,65 ммоль, 94 %) отримували у вигляді безбарвної твердої речовини з 4-метоксифеніламіну (1 г, 8,12 ммоль) та 4-хлорбензальдегіду (1,14 г, 8,12 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,86 (s, 3H), 6,93-6,98 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,83-7,87 (m, 2H), 8,47 (s, 1H).

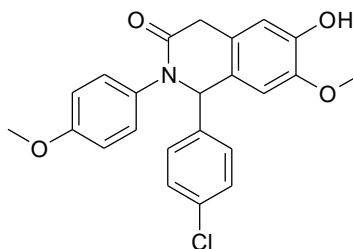
Проміжний продукт 20.2: (3-Бензилокси-4-метоксифеніл)-ацетилхлорид.

20



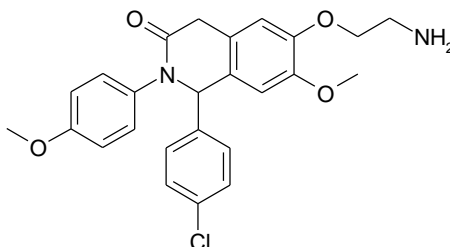
Шуканий проміжний продукт (534 мг, 1,84 ммоль, кількісний вихід) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з (3-бензилокси-4-метоксифеніл)-оцтової кислоти (500 мг, 1,84 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.3.

Проміжний продукт 20.3: 1-(4-Хлорфеніл)-6-гідрокси-7-метокси-2-(4-метокси-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



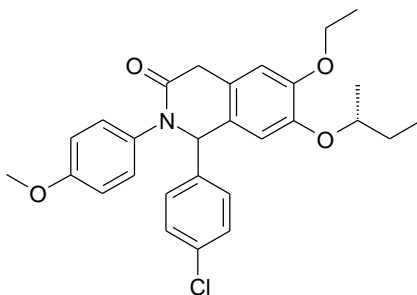
Шуканий проміжний продукт (340 мг, 0,83 ммоль, 45 %) отримували з проміжного продукту 20.1 (452 мг, 1,84 ммоль) та проміжного продукту 20.2 (535 мг, 1,84 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Бензильна захисна група відщеплювалась *in situ* за умов проведення реакції. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елюювання у градієнтному режимі, гептан/ТБМЕ, який містить 5 % мурашиної кислоти 95:5 → 100 % ТБМЕ, який містить 5 % мурашиної кислоти). ВЕРХ:  $t_{Ret}$  = 2,09 хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  410,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 3,47 (d, J=19,8, 1H), 3,66-3,72 (m, 6H), 3,87 (d, J=19,7, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,82-6,89 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 4H), 9,06 (br. s., 1H).

Приклад 21: 6-(2-Аміноетокси)-1-(4-хлорфеніл)-7-метокси-2-(4-метокси-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



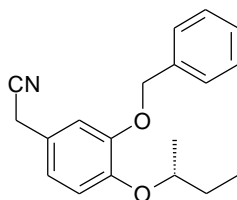
До розчину проміжного продукту 20.3 (15 мг, 0,037 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) послідовно додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23,8 мг, 0,073 ммоль) та трет-бутиловий ефір (2-брометил)карбамінової кислоти (12,3 мг, 0,055 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвилин та піддавали розподіленню між водою та AcOEt. Органічну фазу відділяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриманий жовтий залишок розчиняли у ДХМ (0,5 мл) та обробляли за допомогою ТФК (0,028 мл, 0,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвилин, випарювали досуха та отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 8,5 мг, 0,015 ммоль, 41 %). ВЕРХ:  $t_{Ret}$  = 1,61 хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  453,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 3,14-3,24 (m, 2H), 3,59 (d, J=19,8, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,93 (d, J=19,7, 1H), 4,07-4,16 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,33 (s, 4H), 7,89 (br. s., 2H).

Приклад 22: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-етокси-2-(4-метокси-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



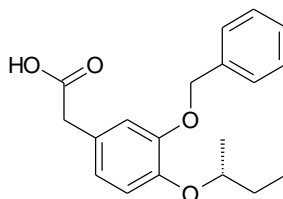
До розчину проміжного продукту 22.4 (15 мг, 0,033 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) послідовно додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (21,6 мг, 0,066 ммоль) та йодетан (0,004 мл, 0,05 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 3 год. та піддавали розподіленню між водою та  $\text{AcOEt}$ . Органічну фазу відділяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (6,5 мг, 0,014 ммоль, 41 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,92$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  480,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0,90-1,01 (m, 3H), 1,14-1,24 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,42 (t, J=7,0, 3H), 1,50-1,75 (m, 2H), 3,72 (d, J=20,3, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,99-4,12 (m, 3H), 4,17-4,27 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 6,78 (d, J=2,9, 1H), 6,85-6,92 (m, 3H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H).

Проміжний продукт 22.1: [3-Бензилокси-4-((R)-втор-бутоксифеніл)-ацетонітрил.



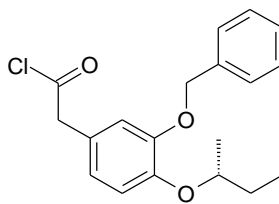
Шуканий проміжний продукт (519 мг, 1,76 ммоль, 84 %) отримували у вигляді безбарвної спіненої речовини з (3-бензилокси-4-гідроксифеніл)-ацетонітрилу (500 мг, 2,09 ммоль) та (S)-бутан-2-олу (0,23 мл, 2,51 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, гептан/ТБМЕ 95:5  $\rightarrow$  1:1). ТШХ:  $R_f=0,84$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,72$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  296,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,00 (t, J=7,3, 3H), 1,32 (d, J=6,1, 3H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 4,31 (секстет, J=6,1, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,84-6,95 (m, 3H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,44-7,50 (m, 2H).

Проміжний продукт 22.2: [3-Бензилокси-4-((R)-втор-бутоксифеніл)-оцтова кислота.



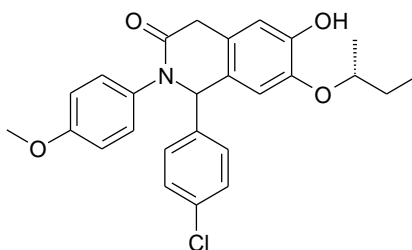
Суміш проміжного продукту 22.1 (519 мг, 1,76 ммоль) у 4М  $\text{NaOH}$  у воді (3 мл) та  $\text{EtOH}$  (3 мл) нагрівали при 80 °C та перемішували впродовж 14 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, концентрували у вакуумі, потім підкислювали обережно шляхом додавання 2М  $\text{HCl}$  у воді та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фракцію сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку (538 мг, 1,71 ммоль, 97 %) у вигляді помаранчевого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,42$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  313,2  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,99 (t, J=7,3, 3H), 1,32 (d, J=6,1, 3H), 1,59-1,71 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 4,29 (секстет, J=6,1, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,82-6,87 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H).

Проміжний продукт 22.3: 3-Бензилокси-4-((R)-втор-бутоксифеніл)-ацетилхлорид.



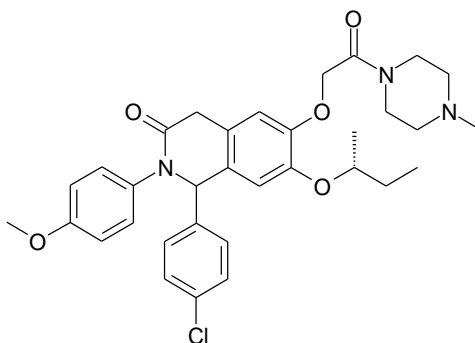
Шуканий проміжний продукт (571 мг, 1,71 ммоль, кількісний вихід) отримували у вигляді помаранчевого масла з проміжного продукту 22.2 (539 мг, 1,71 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.3.

Проміжний продукт 22.4: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-гідрокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



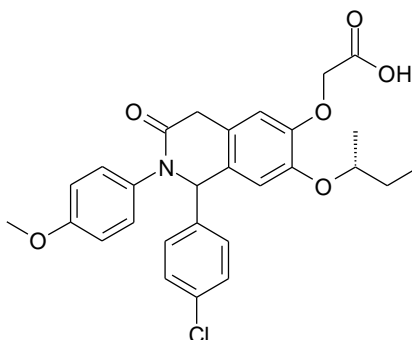
Шуканий проміжний продукт (270 мг, 0,60 ммоль, 35 %) отримували у вигляді майже білої спіненої речовини з проміжного продукту 20.1 (423 мг, 1,72 ммоль) та проміжного продукту 22.3 (573 мг, 1,72 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Бензильна захисна група відщеплювалась *in situ* за умов проведення реакції. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, гептан/ТБМЕ, який містить 5 % мурашиної кислоти 95:5 → 4:6). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,76 (гептан/ДХМ/ТБМЕ, який містить 5 % мурашиної кислоти 1:1:2); ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=2,53 хвил.; ІАТ-МС: m/z 452,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 0,88-1,01 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,15-1,29 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,49-1,81 (m, 2H), 3,64 (d, J=20,3, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (d, J=20,1, 1H), 4,22-4,31 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H).

Приклад 23: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-6-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетокси]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



До розчину проміжного продукту 23.1 (15 мг, 0,029 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) послідовно додавали 1-метилпіперазин (0,016 мл, 0,15 ммоль), NMM (0,016 мл, 0,15 ммоль) та ГАТУ (16,8 мг, 0,044 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім піддавали розподіленню між AcOEt та водою. Органічну фазу відділяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 11,1 мг, 0,016 ммоль, 54 %). ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=1,92 хвил.; ІАТ-МС: m/z 592,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,84-0,95 (2t, J=7,3, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,11-1,25 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,45-1,70 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,88-3,14 (m, 3H), 3,29-3,48 (m, 3H), 3,52 (d, J=19,8, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,92 (d, J=19,1, 1H), 3,99-4,15 (m, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,34-4,47 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 6,01 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 6,98-7,09 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 4H).

Проміжний продукт 23.1: [7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-ілокси]-оцтова кислота.



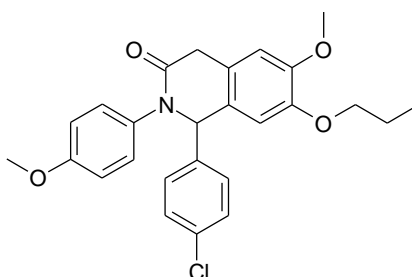
5

Шукану сполуку (116 мг, 0,23 ммоль, 90 % за 2 стадії) отримували у вигляді майже білої твердої речовини з проміжного продукту 22.4 (120 мг, 0,27 ммоль) за допомогою тих же 2 послідовних стадій, як це описано у прикладі 13. Очищення неочищеної речовини проводили шляхом осадження у воді та фільтрування. ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,42$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  509,8  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 0,84-0,94 (2t,  $J=7,4$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,11-1,22 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,46-1,67 (m, 2H), 3,53 (d,  $J=19,7$ , 1H), 3,70 (s, 3H), 3,86 (d,  $J=20,2$ , 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,99 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 4H), 12,87 (br. s., 1H).

10

Приклад 24: 1-(4-Хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-7-пропокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

15



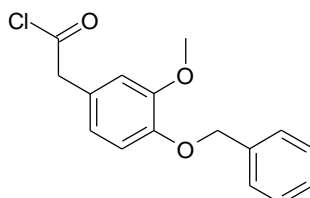
До розчину проміжного продукту 24.2 (25 мг, 0,061 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) послідовно додавали  $Cs_2CO_3$  (39,7 мг, 0,12 ммоль) та 1-йодпропан (0,015 мл, 0,15 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C та перемішували впродовж 3 год., потім охолоджували до КТ та піддавали розподіленню між водою та  $AcOEt$ . Органічну фазу відділяли, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (12,2 мг, 0,027 ммоль, 44 %). ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,64$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  452,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ): 1,01 (t,  $J=7,3$ , 3H), 1,71-1,82 (m, 2H), 3,73 (d,  $J=20,3$ , 1H), 3,79 (s, 3H), 3,80-3,95 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,05 (d,  $J=20,3$ , 1H), 5,91 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,86-6,93 (m, 3H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,30 (m, 2H).

20

25

Проміжний продукт 24.1: (4-Бензилокси-3-метоксифеніл)-ацетилхлорид.

30

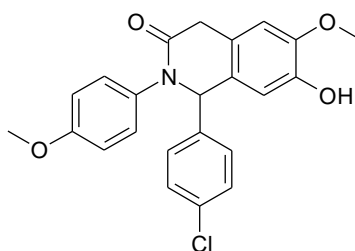


Шуканий проміжний продукт (1,0 г, 3,44 ммоль, кількісний вихід) отримували у вигляді помаранчевого масла з (4-бензилокси-3-метоксифеніл)-оцтової кислоти (937 мг, 3,44 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.3.

35

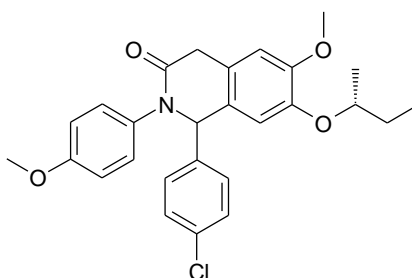
Проміжний продукт 24.2: 1-(4-Хлорфеніл)-7-гідрокси-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-

дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



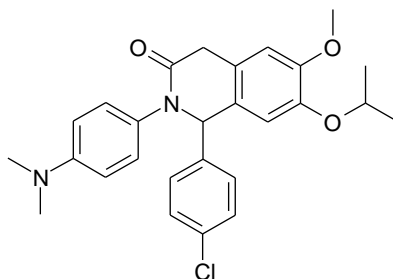
Шуканий проміжний продукт (681 мг, 1,66 ммоль, 48 %) отримували у вигляді майже білої твердої речовини з проміжного продукту 20.1 (845 мг, 3,44 ммоль) та проміжного продукту 24.1 (1,0 г, 3,44 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Бензильна захисна група відщеплювалась *in situ* за умов проведення реакції. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % мурашиної кислоти 95:5 → 3:7). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,07$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  410,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 3,56 (d, J=20,0, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,90 (d, J=19,8, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 8,91 (br. s., 1H).

Приклад 25: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метокси-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



До розчину проміжного продукту 24.2 (200 мг, 0,49 ммоль) у ДХМ (13 мл) послідовно додавали (S)-бутан-2-ол (0,054 мл, 0,59 ммоль), PPh<sub>3</sub> на підкладці (вміст дорівнює 1,52 ммоль/г, 963 мг, 1,46 ммоль) та ДТАД (169 мг, 0,73 ммоль). Реакційну суміш струшували при КТ впродовж 3 год., потім фільтрували та смолу промивали за допомогою ДХМ. Фільтрат випарювали досуха та отриманий залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ 95:5 → 1:1) та отримували шукану сполуку (136 мг, 0,29 ммоль, 60 %) у вигляді безбарвної спіненої речовини. ТШХ:  $R_f=0,39$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,74$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  466,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0,93-1,03 (m, 3H, 2 видимих діастереоізомери), 1,23-1,35 (m, 3H, 2 видимих діастереоізомери), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 1H), 3,74 (d, J=20,1, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,85-3,94 (m, 4H), 4,14-4,24 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 6,67 (d, J=4,6, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,84-6,91 (m, 2H), 6,99-7,10 (m, 4H), 7,23-7,28 (m, 2H).

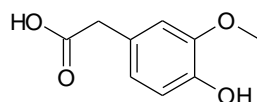
Приклад 26: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



До розчину проміжного продукту 26.3 (20 мг, 0,047 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) послідовно

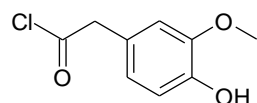
додавали пропан-2-ол (0,011 мл, 0,14 ммоль),  $\text{PPh}_3$  на підкладці (вміст дорівнює 1,52 ммоль/г, 93 мг, 0,14 ммоль) та ДТАД (32,7 мг, 0,14 ммоль). Реакційну суміш струшували при КТ впродовж 14 год., потім фільтрували та смолу промивали за допомогою ДХМ. Фільтрат випарювали досуха та отриманий залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 17 мг, 0,029 ммоль, 62 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,88$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  465,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,19 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,24 (d,  $J=5,9$ , 3H), 2,89 (s, 6H), 3,58 (d,  $J=19,8$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,91 (d,  $J=19,8$ , 1H), 4,45 (spt,  $J=5,9$ , 1H), 5,98 (s, 1H), 6,69-6,80 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,35 (s, 4H).

Проміжний продукт 26.1: (4-Гідрокси-3-метоксифеніл)-оцтова кислота.



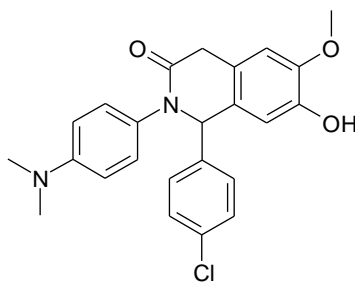
Суміш етилового ефіру (4-гідрокси-3-метоксифеніл)-оцтової кислоти (2 г, 9,51 ммоль) та моногідрату  $\text{LiOH}$  (1,2 г, 28,5 ммоль) у  $\text{MeOH}$  (20 мл) та воді (10 мл) перемішували при КТ впродовж 14 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розводили водою та нейтралізували шляхом додавання 2 М  $\text{HCl}$  у воді (14,3 мл). Отриману завись екстрагували за допомогою ДХМ (3×) та  $\text{AcOEt}$  (2×) та об'єднані органічні фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (1,67 г, 9,17 ммоль, 96 %) у вигляді коричнюватої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=0,77$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  183,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3,43 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,61-6,66 (m,  $J=8,1$ , 2,0, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,81 (d,  $J=2,0$ , 1H), 8,81 (s, 1H), 12,17 (s, 1H).

Проміжний продукт 26.2: (4-Гідрокси-3-метоксифеніл)-ацетилхлорид.



Шуканий проміжний продукт (1,78 г, 8,89 ммоль, кількісний вихід) отримували з проміжного продукту 26.1 (1,62 г, 8,89 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.3.

Проміжний продукт 26.3: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-гідрокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (1,35 г, 3,19 ммоль, 36 %) отримували у вигляді коричнюватої твердої речовини з проміжного продукту 1.4 (2,3 г, 8,89 ммоль) та проміжного продукту 26.2 (1,62 г, 8,9 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7 М  $\text{NH}_3$  у  $\text{MeOH}$  95:5 → 4:6). ТШХ:  $R_f=0,16$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ, який містить 5 % 7 М  $\text{NH}_3$  у  $\text{MeOH}$  1:1:2); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,44$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  423,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2,89 (s, 6H), 3,56 (d,  $J=20,1$ , 1H), 3,76 (s, 3H), 3,91 (d,  $J=19,8$ , 1H), 5,91 (s, 1H), 6,70-6,77 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 4H), 8,99 (br. s., 1H).

Приклад 27.

Сполуки 27аа-27bp отримували з проміжного продукту 20.3 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) аналогічно одержанню у прикладі 20 або 21, з проміжного продукту 22.4 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) аналогічно одержанню у прикладі 22 або 23,



з проміжного продукту 24.2 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) аналогічно одержанню у прикладі 24 або 25, або з проміжного продукту 26.3 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) аналогічно одержанню у прикладі 26.

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
27aa		1-(4-хлорфеніл)-6-(2-диметиламіноетокси)-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,65$ ; ІАТ-МС: m/z 481,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27ab <sup>(1)</sup>		1-(4-хлорфеніл)-6-(2-гідроксиетокси)-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,99$ ; ІАТ-МС: m/z 454,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27ac		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфеніл)-6-(3-диметиламінопропокси)-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,96$ ; ІАТ-МС: m/z 537,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27ad		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфеніл)-6-ізобутоксi-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=3,29$ ; ІАТ-МС: m/z 509,7 [M+H] <sup>+</sup> .
27ae		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфеніл)-6-ізопропокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=3,06$ ; ІАТ-МС: m/z 494,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27af		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-6-пропокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=3,13$ ; ІАТ-МС: m/z 494,3 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
27ag		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-(3-гідроксипропокс)-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,48$ ; ІАТ-МС: m/z 510,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27ah		2-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-ілокс]-N, N-диметилацетамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,45$ ; ІАТ-МС: m/z 538,5 [M+H] <sup>+</sup> .
27ai		2-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-ілокс]-N-метилацетамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,41$ ; ІАТ-МС: m/z 524,5 [M+H] <sup>+</sup> .
27aj		1-(4-хлорфеніл)-7-ізобутокс)-6-метокс)-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,84$ ; ІАТ-МС: m/z 466,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27ak		7-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокс)-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,76$ ; ІАТ-МС: m/z 466,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27al		1-(4-хлорфеніл)-7-циклопропілметокс)-6-метокс)-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,61$ ; ІАТ-МС: m/z 464,2 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
27am		1-(4-хлорфеніл)-7-циклопентилокси-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,81$ ; ІАТ-МС: m/z 478,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27an		1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,61$ ; ІАТ-МС: m/z 538,6 [M+H] <sup>+</sup> .
27ao		7-((S)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,73$ ; ІАТ-МС: m/z 466,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27ap		1-(4-хлорфеніл)-7-(3-гідроксипропокси)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,99$ ; ІАТ-МС: m/z 468,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27aq		1-(4-хлорфеніл)-7-(3-диметиламіно-пропокси)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,61$ ; ІАТ-МС: m/z 495,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27r		1-(4-хлорфеніл)-7-(1-етилпропокси)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,88$ ; ІАТ-МС: m/z 480,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27as		7-(3-Амінопропокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,57$ ; ІАТ-МС: m/z 467,2 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
27at		1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,63$ ; ІАТ-МС: m/z 464,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27au		1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-7-(1-метилбутокс)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,90$ ; ІАТ-МС: m/z 480,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27av		1-(4-хлорфеніл)-7-(1,2-диметилпропокс)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,92$ ; ІАТ-МС: m/z 480,2 [M+H] <sup>+</sup> .
27aw		7-(3-Аміно-1-метилпропокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,64$ ; ІАТ-МС: m/z 481,3 [M+H] <sup>+</sup> .
27ax		1-(4-хлорфеніл)-7-циклогексилокси-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,22$ ; РХ-МС: m/z 505,3 [M+H] <sup>+</sup> .
27ay		7-бензилокси-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметил-амінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,07$ ; РХ-МС: m/z 513,3 [M+H] <sup>+</sup> .
27az		1-(4-хлорфеніл)-7-циклогексилметокси-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,45$ ; РХ-МС: m/z 519,3 [M+H] <sup>+</sup> .

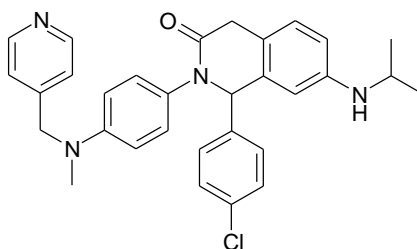
№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
27ba		1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутилметокси-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,17$ ; РХ-МС: $m/z$ 491,3 $[M+H]^+$ .
27bb		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-етокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,76$ ; РХ-МС: $m/z$ 451,3 $[M+H]^+$ .
27bc		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-ізобутокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,13$ ; РХ-МС: $m/z$ 479,3 $[M+H]^+$ .
27bd		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-пропокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,96$ ; РХ-МС: $m/z$ 465,3 $[M+H]^+$ .
27be		1-(4-хлорфеніл)-7-циклопентилметокси-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,31$ ; РХ-МС: $m/z$ 505,3 $[M+H]^+$ .
27bf		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-(1-етилпропокси)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,17$ ; РХ-МС: $m/z$ 493,3 $[M+H]^+$ .
27bg		1-(4-хлорфеніл)-7-циклопентилокси-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,08$ ; РХ-МС: $m/z$ 491,2 $[M+H]^+$ .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
27bh		1-(4-хлорфеніл)-7-циклопропілметокси-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,92$ ; РХ-МС: m/z 477,3 [M+H] <sup>+</sup> .
27bi		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(1-метилбутокс)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,19$ ; РХ-МС: m/z 493,3 [M+H] <sup>+</sup> .
27bj		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-((R)-2-метокси-1-метилетокс)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,77$ ; РХ-МС: m/z 495,3 [M+H] <sup>+</sup> .
27bk		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-(1,3-диметил-бут-3-енілокс)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,21$ ; РХ-МС: m/z 505,3 [M+H] <sup>+</sup> .
27bl		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(1-метил-бут-3-енілокс)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,09$ ; РХ-МС: m/z 491,3 [M+H] <sup>+</sup> .
27bm		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6,7-диметокс-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,61$ ; РХ-МС: m/z 437,4 [M+H] <sup>+</sup> .
27bn		1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокс-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,96$ ; РХ-МС: m/z 477,4 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
27bo		7-((S)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,04$ ; РХ-МС: $m/z$ 479,4 $[M+H]^+$ .
27bp		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(піридин-4-ілметокси)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,22$ ; РХ-МС: $m/z$ 514,3 $[M+H]^+$ .

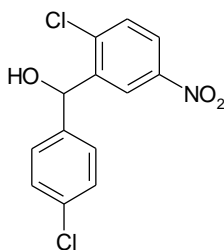
5 (1) Шукану сполуку (11,8 мг, 0,021 ммоль, 57 % за 2 стадії) отримували з проміжного продукту 20.3 (15 мг, 0,037 ммоль) за допомогою тих же 2 послідовних стадій, як це описано у прикладі 15l. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters).

Приклад 28: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропіламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметил-аміно)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



10 До розчину проміжного продукту 28.9 (400 мг, 0,85 ммоль) у ДХМ (5 мл) при КТ послідовно додавали АсОН (0,176 мл, 3,07 ммоль), ацетон (0,125 мл, 1,71 ммоль) та  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (651 мг, 3,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 4 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2×). Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/MeOH 99,5:0,5 → 9:1) та отримували шукану сполуку (392 мг, 0,77 ммоль, 90 %) у вигляді коричнюватої смоли. ТШХ:  $R_F=0,41$  (ДХМ/MeOH 9:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,30$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  511,3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,03-1,13 (2d,  $J=6,2$ , 6H), 3,03 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,77 (d,  $J=19,6$ , 1H), 4,58 (s, 2H), 5,34 (d,  $J=8,1$ , 1H), 5,87 (s, 1H), 6,47 (dd,  $J=8,2$ , 2,1, 1H), 6,56-6,64 (m, 3H), 6,87-6,94 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 4H), 8,45-8,50 (m, 2H).

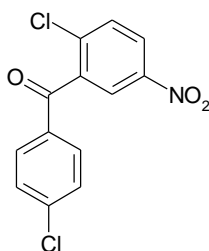
Проміжний продукт 28.1: (2-Хлор-5-нітрофеніл)-(4-хлорфеніл)-метанол.



25 До розчину (4-хлорфеніл)магнійброміду (1М в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 81 мл, 81 ммоль) у ТГФ (200 мл) при -78 °С (баня твердий діоксид вуглецю/ацетон) по краплям додавали розчин 2-хлор-5-нітробензальдегіду (10 г, 53,9 ммоль) в ТГФ (100 мл). Після додавання реакційну суміш

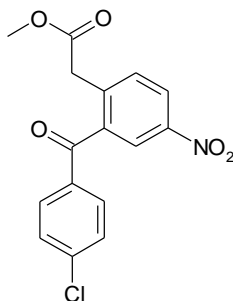
додатково перемішували при -78 °С впродовж 1 год., потім впродовж 10 хвил. при 0 °С (баня з льодом). Додавали насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (400 мл) та отриману суміш екстрагували за допомогою  $\text{AcOEt}$  (2×400 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (сілювання у градієнтному режимі, гептан/ТБМЕ 95:5 → 6:4) та отримували шукану сполуку (14,4 г, 48,4 ммоль, 90 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,80$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,43$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  не детектувалися;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,20 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,53 (d,  $J=8,6$ , 1H), 8,13 (dd,  $J=8,8$ , 2,9, 1H), 8,66 (d,  $J=2,7$ , 1H).

Проміжний продукт 28.2: (2-Хлор-5-нітрофеніл)-(4-хлорфеніл)-метанон.



До розчину проміжного продукту 28.1 (14,07 г, 47,2 ммоль) у ДХМ (236 мл) однією порцією при КТ додавали ПДХ (26,6 г, 70,8 ммоль) та отриману суспензію енергійно перемішували при КТ впродовж 14 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, тверді речовини промивали за допомогою ДХМ та фільтрат випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (сілювання у градієнтному режимі, гептан/ $\text{AcOEt}$  від 95:5 до 9:1) та отримували шукану сполуку (11,7 г, 39,5 ммоль, 84 %) у вигляді в'язкого помаранчевого масла. ТШХ:  $R_F=0,47$  (гептан/ $\text{AcOEt}$  4:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,64$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  296,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,51 (m, 2H), 7,65-7,81 (m, 3H), 8,23-8,39 (m, 2H).

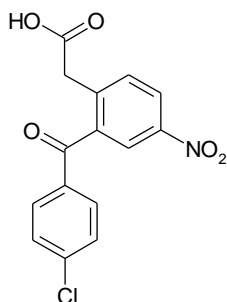
Проміжний продукт 28.3: Метилловий ефір [2-(4-хлорбензоїл)-4-нітрофеніл]-оцтової кислоти.



До суспензії  $\text{NaN}$  (60 % у мінеральному маслі, 3,46 г, 86 ммоль) в ДМСО при 0 °С (баня з льодом) повільно додавали трет-бутилметилмалонат (14,6 мл, 86 ммоль). Після додавання реакційну суміш нагрівали при 60 °С та перемішували впродовж 30 хвилин, потім охолоджували до КТ. Додавали розчин проміжного продукту 28.2 (11,63 г, 39,3 ммоль) в ДМСО (40 мл), потім суміш повторно нагрівали при 60 °С та перемішували впродовж 1 год. 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до КТ, потім розводили за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$  та промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отримане червонувате масло розчиняли у ДХМ (30 мл) та ТФК (30 мл) повільно додавали при КТ (Увага: відбувається значне виділення газу!). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвилин, потім концентрували у вакуумі. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (сілювання у градієнтному режимі, гептан/ТБМЕ від 95:5 до 100 % ТБМЕ) та отримували шукану сполуку (13,7 г, 39,4 ммоль, кількісний вихід) у вигляді майже білої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,36$  (гептан/ТБМЕ 1:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,42$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  334,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 3,48 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,74-7,83 (m, 3H), 8,19 (d,  $J=2,4$ , 1H), 8,42 (dd,  $J=8,4$ , 2,6, 1H).

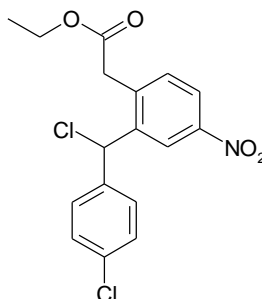
Проміжний продукт 28.4: [2-(4-Хлорбензоїл)-4-нітрофеніл]-оцтова кислота.





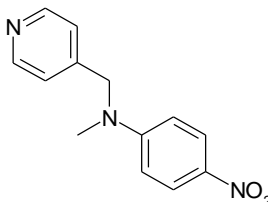
Суспензію проміжного продукту 28.3 (13,7 г, 39,4 ммоль) та моногідрату LiOH (8,64 г, 206 ммоль) у MeOH (100 мл) та воді (50 мл) перемішували при КТ впродовж 1 год., потім концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розводили водою та нейтралізували шляхом додавання 2М HCl у воді. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою та розчиняли в ДХМ. Органічну фракцію сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (10,16 г, 31,8 ммоль, 81 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,06$  хвил.; РХ-МС: m/z 320,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 28.5: Етиловий ефір {2-[хлор-(4-хлорфеніл)-метил]-4-нітрофеніл}-оцтової кислоти.



До суспензії проміжного продукту 28.4 (2,5 г, 7,82 ммоль) у EtOH (40 мл) при КТ додавали NaBH<sub>4</sub> (888 мг, 23,46 ммоль) (Увага: відбувається значне виділення газу!). Отриманий червоний розчин перемішували при КТ впродовж 15 хвил., потім охолоджували до 0 °С (баня з льодом), потім обережно додавали SOCl<sub>2</sub> (8,56 мл, 117 ммоль). Отриману завесь перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, потім концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розводили за допомогою AcOEt та промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (елювання у градієнтному режимі, гептан/AcOEt від 95:5 до 1:1) та отримували шукану сполуку (2,5 г, 6,79 ммоль, 87 %) у вигляді жовтого масла, яке при витримуванні кристалізувалося у жовту тверду речовину. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,63 (гептан/AcOEt 1:1); ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,85$  хвил.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,09 (t, J=7,2, 3H), 3,81-4,04 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,61 (d, J=8,6, 1H), 8,21 (dd, J=8,3, 2,2, 1H), 8,34 (d, J=2,0, 1H).

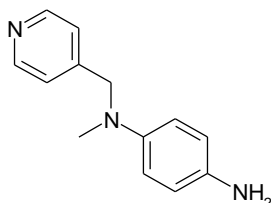
Проміжний продукт 28.6: Метил-(4-нітрофеніл)-піридин-4-ілметиламін.



До розчину N-метил-4-нітроаніліну (5 г, 32,9 ммоль) у ДМФА (75 мл) при КТ повільно додавали NaNH (60 % у мінеральному маслі, 4,21 г, 105 ммоль) (Увага: відбувається значне виділення газу!). Суспензію енергійно перемішували при КТ впродовж 15 хвил., потім охолоджували до 0 °С (баня з льодом). Обережно додавали 4-(хлорметил)піридингідрохлорид (8,09 г, 49,3 ммоль), потім зависі давали нагрітися до КТ та додатково перемішували впродовж

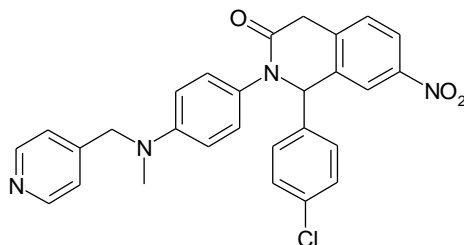
45 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували за допомогою Et<sub>2</sub>O (3×). Об'єднані органічні фази сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (10,13 г) у вигляді помаранчевої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $A_{tRet}=1,01$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  244,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,23 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 6,77-6,83 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 2H), 8,02-8,08 (m, 2H), 8,49-8,54 (m, 2H).

Проміжний продукт 28.7: N-Метил-N-піридин-4-ілметилбензол-1,4-діамін.



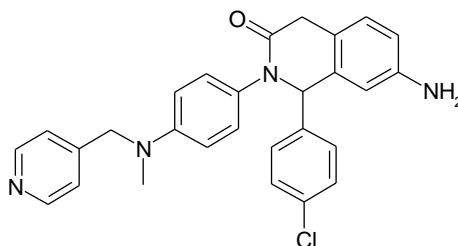
Суспензію проміжного продукту 28.6 (10,13 г) та порошкоподібного Fe (18,34 г, 328 ммоль) у AcOH (65,7 мл), воді (82 мл) та AcOEt (16,4 мл) нагрівали при 80 °C та перемішували впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Отриману водну суміш підлужували шляхом додавання 2М водного розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8-9, потім фільтрували через шар целіту та осад на фільтрі промивали за допомогою AcOEt. Двофазний фільтрат розділяли та органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (елюювання у градієнтному режимі, ДХМ/7М NH<sub>3</sub> у MeOH від 99,7: 0,3 до 95: 5) та отримували шукану сполуку (4,14 г, 19,41 ммоль, 59 % за 2 стадії) у вигляді коричневої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,37 (ДХМ/7М NH<sub>3</sub> в MeOH 95: 5); ВЕРХ:  $A_{tRet}=0,73$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  214,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,80 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,42 (br. s., 2H), 6,44-6,50 (m, 2H), 6,51-6,58 (m, 2H), 7,20 (d, J=5,4, 2H), 8,46 (d, J=5,6, 2H).

Проміжний продукт 28.8: 1-(4-Хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-7-нітро-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



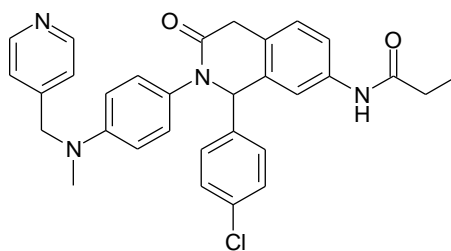
До розчину проміжного продукту 28.7 (1,46 г, 6,84 ммоль) у ДХМ (10 мл) при КТ послідовно додавали ДІПЕА (1,49 мл, 8,55 ммоль) та розчин проміжного продукту 28.5 (2,1 г, 5,70 ммоль) у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 45 хвил., потім випарювали досуха. До розчину отриманого залишку у AcOH (20 мл) при КТ додавали H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,456 мл, 8,55 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C, перемішували впродовж 1 години, потім охолоджували до КТ та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розводили за допомогою AcOEt та промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (елюювання у градієнтному режимі, ДХМ/MeOH від 99,5: 0,5 до 9: 1) та отримували шукану сполуку (2,08 г, 4,17 ммоль, 73 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,43 (ДХМ/MeOH 9: 1); ВЕРХ:  $A_{tRet}=1,87$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  499,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,02 (s, 3H), 3,86 (d, J=20,3, 1H), 4,15 (d, J=20,3, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,58-6,64 (m, 2H), 6,90-6,96 (m, 2H), 7,17 (d, J=5,5, 2H), 7,34-7,46 (m, 4H), 7,55 (d, J=8,5, 1H), 8,13 (dd, J=8,4, 2,3, 1H), 8,41 (d, J=2,0, 1H), 8,44-8,49 (m, 2H).

Проміжний продукт 28.9: 7-Аміно-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



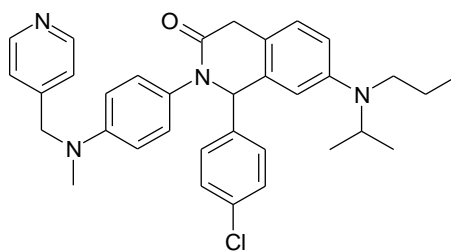
До розчину проміжного продукту 28.8 (2,08 г, 4,17 ммоль) у EtOH (30 мл) при КТ додавали дигідрат  $\text{SnCl}_2$  (9,41 г, 41,7 ммоль). Завись нагрівали при 80 °С та енергійно перемішували впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до КТ та виливали у 2М NaOH у воді (62,5 мл). Отриману завись перемішували при КТ впродовж 10 хвил., потім фільтрували через шар целіту та осад на фільтрі промивали за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$ . Двофазний фільтрат розділяли та водну фазу додатково екстрагували за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×). Об'єднані органічні фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (елювання у градієнтному режимі, ДХМ/MeOH від 99,5: 0,5 до 9: 1) та отримували шукану сполуку (1,17 г, 2,50 ммоль, 60 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,43$  (ДХМ/MeOH 9: 1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,20$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  469,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 3,02 (s, 3H), 3,45 (d,  $J=19,6$ , 1H), 3,78 (d,  $J=19,6$ , 1H), 4,57 (s, 2H), 5,03 (br. s., 2H), 5,84 (s, 1H), 6,48 (dd,  $J=8,2$ , 1,8, 1H), 6,52-6,55 (m, 1H), 6,56-6,64 (m, 2H), 6,84-6,93 (m, 3H), 7,18 (d,  $J=5,4$ , 2H), 7,24-7,38 (m, 4H), 8,48 (d,  $J=5,9$ , 2H).

Приклад 29: N-{1-(4-Хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-пропіонамід.



До розчину проміжного продукту 28.9 (30 мг, 0,064 ммоль) у MeCN (0,5 мл) при КТ послідовно додавали піридин (0,010 мл, 0,128 ммоль) та пропіонілхлорид (0,008 мл, 0,096 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвилин, потім відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 20,2 мг, 0,032 ммоль, 49 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,60$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  525,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,05 (t,  $J=7,6$ , 3H), 2,28 (q,  $J=7,6$ , 2H), 3,07 (s, 3H), 3,61 (d,  $J=20,1$ , 1H), 3,95 (d,  $J=20,1$ , 1H), 4,78 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,58-6,65 (m, 2H), 6,89-6,96 (m, 2H), 7,17 (d,  $J=8,3$ , 1H), 7,26-7,38 (m, 4H), 7,41 (dd,  $J=8,3$ , 1,5, 1H), 7,62-7,69 (m, 3H), 8,70-8,76 (m, 2H), 9,89 (s, 1H).

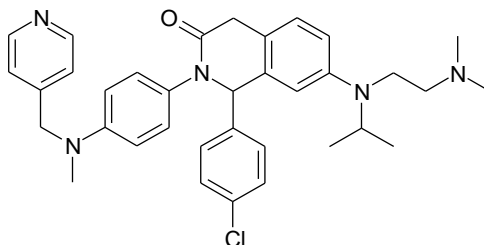
Приклад 30: 1-(4-Хлорфеніл)-7-(ізопропілпропіламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



До розчину сполуки прикладу 28 (20 мг, 0,039 ммоль) у MeCN (0,5 мл) при КТ послідовно додавали AcOH (0,007 мл, 0,117 ммоль), пропіоновий альдегід (0,009 мл, 0,117 ммоль) та NaBH (OAc)<sub>3</sub> (24,9 мг, 0,117 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 3 год. 30 хвил., потім відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система

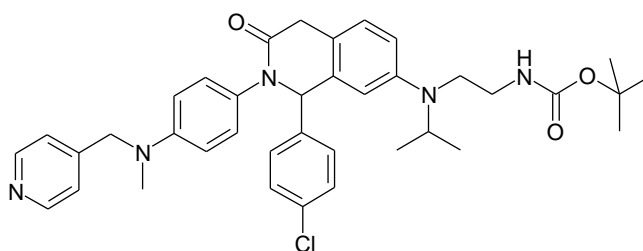
Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 21 мг, 0,027 ммоль, 69 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,37$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  553,5  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,86 (t,  $J=7,3$ , 3H), 1,11 (d,  $J=6,7$ , 3H), 1,14 (d,  $J=6,6$ , 3H), 1,37-1,51 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,04-3,11 (m, 2H), 3,51 (d,  $J=19,6$ , 1H), 3,75 (d,  $J=19,6$ , 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,61-6,68 (m, 2H), 6,70-6,79 (m, 2H), 6,90-6,96 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 6H), 8,47-8,54 (m, 2H).

Приклад 31: 1-(4-Хлорфеніл)-7-[(2-диметиламіноетил)-ізопропіламіно]-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



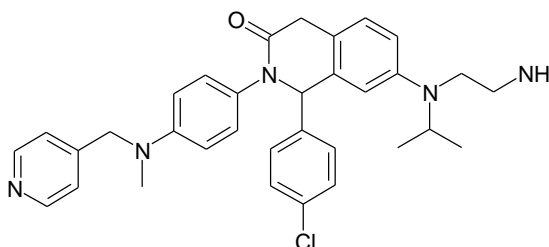
До розчину неочищеного проміжного продукту 31.2 (138 мг) у  $\text{MeCN}$  (0,5 мл) при КТ послідовно додавали  $\text{AcOH}$  (0,018 мл, 0,314 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,024 мл, 0,314 ммоль) та  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (66,5 мг, 0,314 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 13 мг, 0,016 ммоль, 31 % за 3 стадії) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,48$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  580,4  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 31.1: Трет-бутиловий ефір [2-({1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-ізопропіл-аміно)-етил]-карбамінової кислоти.



Неочищену шукану сполуку (174 мг) отримували у вигляді коричневої твердої речовини зі сполуки прикладу 28 (80 мг, 0,157 ммоль) та N-Вос-2-аміноацетальдегіду (100 мг, 0,626 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 30. Неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,63$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  654,5  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 31.2: 7-[(2-Аміноетил)-ізопропіламіно]-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

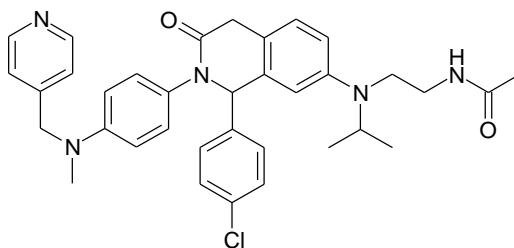


Розчин неочищеного проміжного продукту 31.1 (174 мг) у ДХМ (2 мл) та ТФК (1 мл) перемішували при КТ впродовж 1 год. 30 хвил., потім випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (415 мг) у вигляді темної смоли, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,37$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  554,4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,10 (t,  $J=6,8$ , 6H), 2,76-2,90 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,28-3,36 (m, 2H), 3,52 (d,  $J=19,6$ , 1H), 3,80 (d,  $J=19,6$ , 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 6,59-6,66 (m, 2H),

6,77 (dd, J=8,4, 2,3, 1H), 6,91-6,99 (m, 3H), 7,07 (d, J=8,3, 1H), 7,33-7,42 (m, 4H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,66 (d, J=6,1, 2H).

Приклад 32: N-[2-({1-(4-Хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-ізопропіламіно)-етил]-ацетамід.

5



Шукану сполуку (10,8 мг, 0,013 ммоль, 25 % за 3 стадії) отримували у вигляді бежевої твердої речовини з неочищеного проміжного продукту 31.2 (138 мг) та ацетилхлориду (0,033 мл, 0,471 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 29. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $A_{tRet}=1,28$  хвил.; РХ-МС: m/z 596,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 33.

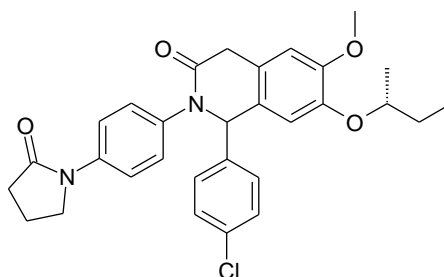
Сполуки 33а-33г отримували з проміжного продукту 28.9 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) аналогічно одержанню у прикладі 28 або 29, або із сполуки приклади 28 (або її аналогів, отриманих аналогічним чином) аналогічно одержанню у прикладі 30, 31 або 32.

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
33a		1-(4-хлорфеніл)-7-ізобутиламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,64$ ; РХ-МС: m/z 525,3 [M+H] <sup>+</sup> .
33b		1-(4-хлорфеніл)-7-(циклопентилметиламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,72$ ; РХ-МС: m/z 551,2 [M+H] <sup>+</sup> .
33c		1-(4-хлорфеніл)-7-(1-етилпропіламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,63$ ; РХ-МС: m/z 539,3 [M+H] <sup>+</sup> .
33d		1-(4-хлорфеніл)-7-циклогексиламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,51$ ; РХ-МС: m/z 551,3 [M+H] <sup>+</sup> .
33e		7-втор-бутиламіно-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,42$ ; РХ-МС: m/z 525,2 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
33f		1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутиламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,50$ ; РХ-МС: $m/z$ 523,2 $[M+H]^+$ .
33g		1-(4-хлорфеніл)-7-циклопентиламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,47$ ; РХ-МС: $m/z$ 537,2 $[M+H]^+$ .
33h		1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-7-пропіламіно-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,40$ ; РХ-МС: $m/z$ 511,2 $[M+H]^+$ .
33i		1-(4-хлорфеніл)-7-етиламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,27$ ; РХ-МС: $m/z$ 497,2 $[M+H]^+$ .
33j		7-бензиламіно-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,79$ ; РХ-МС: $m/z$ 559,2 $[M+H]^+$ .
33k		1-(4-хлорфеніл)-7-(циклопропілметиламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,40$ ; РХ-МС: $m/z$ 523,3 $[M+H]^+$ .
33l		1-(4-хлорфеніл)-7-(циклогексилметиламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,87$ ; РХ-МС: $m/z$ 565,2 $[M+H]^+$ .
33m		N-(1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-ацетамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,49$ ; РХ-МС: $m/z$ 511,1 $[M+H]^+$ .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
33n		N-{1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-ізобутирамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,71$ ; РХ-МС: $m/z$ 539,2 $[M+H]^+$ .
33o		N-{1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-N-ізопропілацетамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,67$ ; РХ-МС: $m/z$ 553,3 $[M+H]^+$ .
33p		N-{1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-N-ізопропілпропіонамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,77$ ; РХ-МС: $m/z$ 567,3 $[M+H]^+$ .
33q		1-(4-хлорфеніл)-7-(ізопропілметиламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,27$ ; РХ-МС: $m/z$ 525,4 $[M+H]^+$ .
33r		1-(4-хлорфеніл)-7-(етилізопропіламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,29$ ; РХ-МС: $m/z$ 539,4 $[M+H]^+$ .

Приклад 34: 7-((R)-Втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(2-окспіролідін-1-іл)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



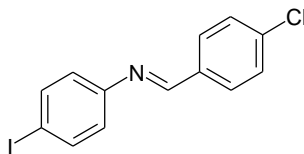
5

У колбу для проведення реакції поміщали  $\text{CuI}$  (0,51 мг, 0,003 ммоль) та  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (22,67 мг, 0,11 ммоль), потім відкачували та повторно заповнювали аргоном (3 рази). Додавали N, N'-диметилетилендіамін (0,006 мл, 0,006 ммоль), піролідін-2-он (5 мкл, 0,064 ммоль), проміжний продукт 34.3 (30 мг, 0,053 ммоль) та толуол (0,5 мл), колбу для проведення реакції герметизували, нагрівали при 80 °C та перемішували впродовж 1 год. 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до КТ, фільтрували через шар целіту та тверду речовину промивали за допомогою MeOH. Фільтрат випарювали досуха та отриманий залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (8 мг, 0,015 ммоль, 28 %). ВЕРХ:  $A_{tRet}=2,50$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  519,2  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,92-1,03 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,23-1,33 (2d, J=6,1, 3H, суміш

діастереоізомерів), 1,56-1,84 (m, 2H), 2,20 (квінтет, J=7,5, 2H), 2,67 (t, J=8,1, 2H), 3,79 (d, J=19,8, 1H), 3,85-3,97 (m, 6H), 4,20 (секстет, J=6,1, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,67 (d, J=3,9, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H).

Проміжний продукт 34.1: [1-(4-Хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-(4-йодфеніл)-амін.

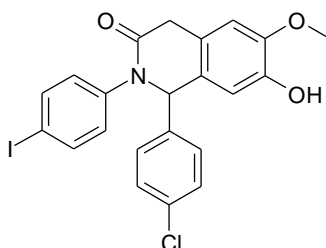
5



10

Шукану сполуку (2,08 г, 6,10 ммоль, 89 %) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з 4-йодфеніламіну (1,5 г, 6,85 ммоль) та 4-хлорбензальдегіду (963 мг, 6,85 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,94-7,02 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,82-7,89 (m, 2H), 8,40 (s, 1H).

Проміжний продукт 34.2: 1-(4-Хлорфеніл)-7-гідрокси-2-(4-йодфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



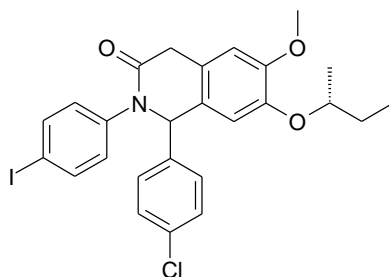
15

20

Шуканий проміжний продукт (496 мг, 0,98 ммоль, 36 %) отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини з проміжного продукту 34.1 (939 мг, 2,75 ммоль) та проміжного продукту 24.1 (799 мг, 2,75 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Бензильна захисна група відщеплювалась *in situ* за умов проведення реакції. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % мурашиної кислоти 95:5  $\rightarrow$  7:3). ТШХ:  $R_f=0,40$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $A_{t_{\text{Ret}}}=2,42$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  506,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,71 (d, J=19,6, 1H), 3,84 (d, J=19,8, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,65-7,71 (m, 2H).

25

Проміжний продукт 34.3: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-йодфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



30

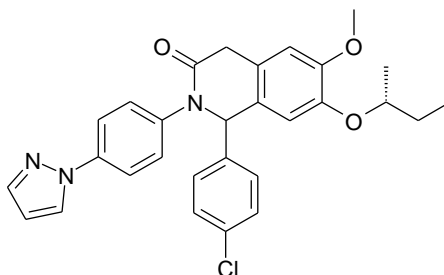
35

Шукану сполуку (350 мг, 0,62 ммоль, 64 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 34.2 (496 мг, 0,98 ммоль) та (S)-бутан-2-олу (0,11 мл, 1,18 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 25. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ 95:5  $\rightarrow$  4:6). ТШХ:  $R_f=0,64$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $A_{t_{\text{Ret}}}=3,06$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  562,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0,89-1,00 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,14-1,25 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,50-1,75 (m, 2H), 3,75 (d, J=20,3, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,02 (d, J=20,3, 1H), 4,19-4,29 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,81 (d, J=3,4, 1H), 6,87-6,95 (m, 3H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H).

40



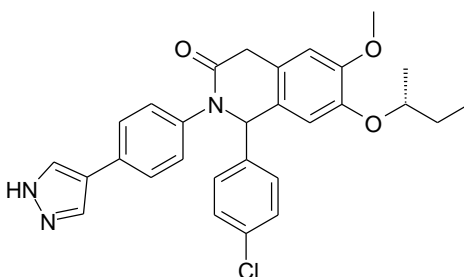
Приклад 35: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-піразол-1-ілфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



5

У колбу для проведення реакції поміщали проміжний продукт 34.3 (25 мг, 0,044 ммоль), 1H-піразол (4,5 мг, 0,067 ммоль),  $\text{Cu}_2\text{O}$  (0,3 мг, 0,002 ммоль), саліцилальдоксим (1,2 мг, 0,009 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (29,0 мг, 0,089 ммоль), потім відкачували та повторно заповнювали аргоном (3 рази). Додавали MeCN (0,5 мл), колбу для проведення реакції герметизували, нагрівали при 80 °C та перемішували впродовж 14 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили за допомогою ДХМ та фільтрували через шар целіту. Тверду речовину промивали за допомогою ДХМ, фільтрат випарювали досуха та отриманий залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (12,5 мг, 0,02 ммоль, 46 %). ВЕРХ:  $A_{\text{Ret}}=2,71$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  503,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0,83-0,93 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,10-1,21 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,44-1,67 (m, 2H), 3,63 (d,  $J=20,0$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,88-3,97 (m, 1H), 4,15-4,28 (m, 1H), 6,13 (d,  $J=3,3$ , 1H), 6,49-6,52 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,00 (d,  $J=6,7$ , 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 4H), 7,70 (d,  $J=1,8$ , 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 8,42 (d,  $J=2,5$ , 1H).

Приклад 36: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(1H-піразол-4-іл)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Суміш проміжного продукту 34.3 (20 мг, 0,036 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (10,36 мг, 0,053 ммоль) та 2M водного розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,062 мл, 0,125 ммоль) у ДМЕ (0,6 мл) відкачували у вакуумі та повторно заповнювали аргоном (3 рази). Додавали  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (1,25 мг, 0,0018 ммоль), колбу для проведення реакції герметизували та опромінювали у мікрохвильовій печі при 150 °C впродовж 15 хвил. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили за допомогою AcOEt та промивали водою. Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 5 мг, 0,008 ммоль, 23 %). ВЕРХ:  $A_{\text{Ret}}=2,38$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  502,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0,84-0,92 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,11-1,21 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,45-1,67 (m, 2H), 3,61 (d,  $J=20,0$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,92 (dd,  $J=19,8$ , 3,7, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 6,10 (d,  $J=4,1$ , 1H), 6,85 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 4H), 7,53-7,58 (m, 2H), 8,02 (br. s., 2H).

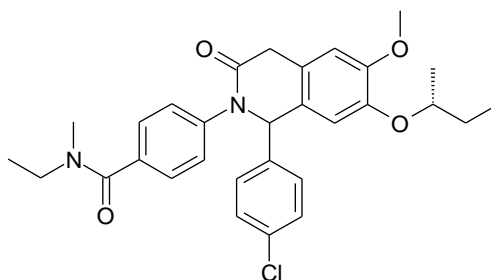
Приклад 37.

Сполуки 37a-37c отримували з проміжного продукту 34.3 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) аналогічно одержанню у прикладі 34, 35 або 36.

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
37a		N-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-ацетамід. ВЕРХ: $A_{Ret}=2,33$ ; ІАТ-МС: $m/z$ 493,2 $[M+H]^+$ .
37b		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(2-оксазетидин-1-іл)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{Ret}=2,49$ ; ІАТ-МС: $m/z$ 505,1 $[M+H]^+$ .
37c <sup>(1)</sup>		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{Ret}=2,14$ ; РХ-МС: $m/z$ 530,2 $[M+H]^+$ .

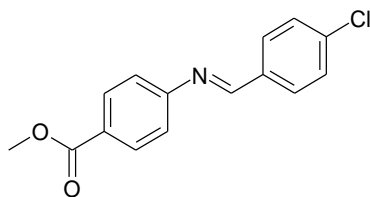
(1) Шукану сполуку (сіль з ТФК, 15 мг, 0,023 ммоль, 44 %) отримували з проміжного продукту 34.3 (30 мг, 0,053 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (11,9 мг, 0,053 ммоль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (3,1 мг, 0,003 ммоль) як каталізатору аналогічно одержанню у прикладі 36. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters).

Приклад 38: 4-[7-((R)-Втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-N-етил-N-метилбензамід.



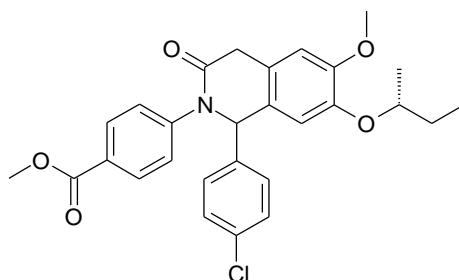
До розчину проміжного продукту 38.3 (25 мг, 0,052 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) при КТ послідовно додавали етилметиламін (0,013 мл, 0,156 ммоль), NMM (0,017 мл, 0,156 ммоль) та ГАТУ (23,77 мг, 0,063 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (12,7 мг, 0,024 ммоль, 47 %). ВЕРХ:  $A_{Ret}=2,46$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  521,7  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ): 0,89-1,00 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,11-1,28 (m, 6H), 1,50-1,77 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 3H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,77 (d,  $J=20,3$ , 1H), 3,86 (s, 3H), 4,05 (d,  $J=20,3$ , 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 6,07 (br. s., 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 6H), 7,37-7,46 (m, 2H).

Проміжний продукт 38.1: Метильний ефір 4-[[1-(4-хлорфеніл)-мет-(E)-иліден]-аміно]-бензойної кислоти.



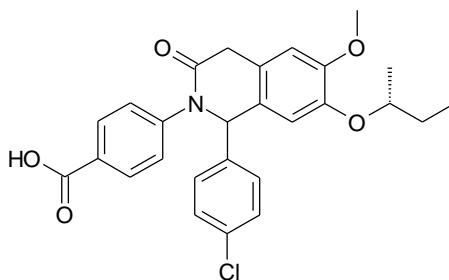
Шукану сполуку (2,35 г, 8,59 ммоль, 87 %) отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини з метил 4-амінобензоату (1,5 г, 9,92 ммоль) та 4-хлорбензальдегіду (1,40 г, 9,92 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,95 (s, 3H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,84-7,91 (m, 2H), 8,07-8,13 (m, 2H), 8,42 (s, 1H).

Проміжний продукт 38.2: Метилловий ефір 4-[7-((R)-втор-бутоксид)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензойної кислоти.



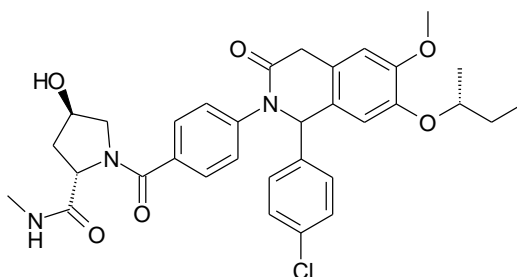
Шукану сполуку (780 мг, 1,58 ммоль, 64 %) отримували з проміжного продукту 38.1 (672 мг, 2,45 ммоль) та проміжного продукту 1.3 (630 мг, 2,45 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії із зворотною фазою (C18; елюювання у градієнтному режимі, вода, що містить 0,5 % ТФК/MeCN 95:5  $\rightarrow$  1:9). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,75$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  494,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,94-1,03 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,26-1,35 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,56-1,85 (m, 2H), 3,72-3,87 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,17-4,28 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,75 (d,  $J=4,9$ , 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 4H), 8,01-8,08 (m, 2H).

Проміжний продукт 38.3: 4-[7-((R)-Втор-бутоксид)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензойна кислота.



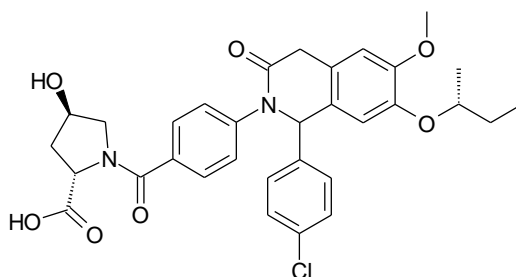
Суміш проміжного продукту 38.2 (400 мг, 0,81 ммоль) та моногідрату LiOH (170 мг, 4,05 ммоль) у MeOH (8 мл) та воді (2 мл) перемішували при КТ впродовж 5 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розводили водою та нейтралізували шляхом додавання 2 М HCl у воді. Отриману завись екстрагували за допомогою ДХМ (3 $\times$ ) та об'єднані органічні фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (461 мг, кількісний вихід) у вигляді помаранчевого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,41$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  480,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,95-1,03 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,29-1,34 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,58-1,85 (m, 2H), 3,72-3,87 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,77 (d,  $J=4,9$ , 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H), 8,05-8,11 (m, 2H).

Приклад 39: Метиламід (2S, 4R)-1-{4-[7-((R)-втор-бутоксид)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензоїл}-4-гідроксипіролідин-2-карбонової кислоти.



До розчину проміжного продукту 39.1 (30 мг, 0,051 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) при КТ послідовно додавали метиламін (2М розчин у ТГФ, 0,25 мл, 0,50 ммоль), NMM (0,017 мл, 0,156 ммоль) та ГАТУ (28,9 мг, 0,076 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім розводили за допомогою АсОEt та промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (19,9 мг, 0,033 ммоль, 65 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{Ret}^A=2,00$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  606,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,83-0,94 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,11-1,22 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,47-1,68 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 2H), 3,26 (d, J=11,0, 1H), 3,51-3,77 (m, 5H), 3,89 (dd, J=19,8, 7,3, 1H), 4,17-4,29 (m, 2H), 4,46 (t, J=8,5, 1H), 6,18 (d, J=2,9, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,07 (d, J=10,5, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 1H).

Проміжний продукт 39.1: (2S, 4R)-1-(4-[7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензоїл]-4-гідроксипіролідин-2-карбонова кислота.



До розчину проміжного продукту 38.3 (73 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °С (баня з льодом) послідовно додавали оксалілхлорид (0,020 мл, 0,23 ммоль) та каталітичну кількість ДМФА (0,001 мл, 0,015 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, потім послідовно додавали ДІПЕА (0,106 мл, 0,608 ммоль) та гідрохлорид метилового ефіру (2S, 4R)-4-гідроксипіролідин-2-карбонової кислоти (41,4 мг, 0,228 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до КТ та перемішували впродовж 1 год. Додавали 2М водний розчин КОН, потім гетерогенну суміш перемішували впродовж 30 хвилин та екстрагували за допомогою Et<sub>2</sub>O. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (71 мг, 0,12 ммоль, 79 %) у вигляді жовтої смолоподібної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{Ret}^A=2,04$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  593,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 40.

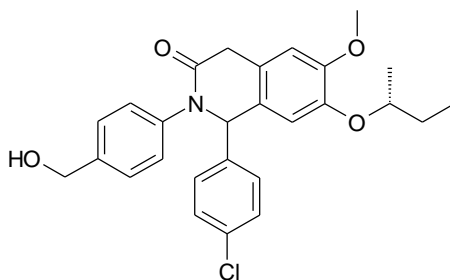
Сполуки 40a-40l отримували з проміжного продукту 38.3 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) аналогічно одержанню у прикладі 38 або 39.

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
40a		<p>7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(піперидин-1-карбоніл)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.</p> <p>ВЕРХ: <math>t_{Ret}^A=2,63</math>; РХ-МС: <math>m/z</math> 547,5 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
40b		4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N-метилбензамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,29$ ; РХ-МС: m/z 493,4 [M+H] <sup>+</sup> .
40c		4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N,N-діетилбензамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,58$ ; РХ-МС: m/z 535,5 [M+H] <sup>+</sup> .
40d		4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N,N-диметилбензамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,35$ ; РХ-МС: m/z 507,4 [M+H] <sup>+</sup> .
40e		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(піролідин-1-карбоніл)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,47$ ; РХ-МС: m/z 533,5 [M+H] <sup>+</sup> .
40f		4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-бензамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,19$ ; РХ-МС: m/z 479,4 [M+H] <sup>+</sup> .
40g		4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N-метил-N-піридин-4-ілбензамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,98$ ; РХ-МС: m/z 570,3 [M+H] <sup>+</sup> .
40h		4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N-піридин-4-ілбензамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,04$ ; РХ-МС: m/z 556,3 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
40i		4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-N-піридин-3-ілбензамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,99$ ; PX-МС: $m/z$ 556,3 $[M+H]^+$ .
40j		метиламід (S)-1-(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензоїл]-піролідин-2-карбонової кислоти. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,18$ ; PX-МС: $m/z$ 590,3 $[M+H]^+$ .
40k		метиламід (R)-1-(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензоїл]-піролідин-2-карбонової кислоти. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,18$ ; PX-МС: $m/z$ 590,2 $[M+H]^+$ .
40l		метиламід (2R, 4S)-1-(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензоїл]-4-гідроксипіролідин-2-карбонової кислоти. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,99$ ; PX-МС: $m/z$ 606,3 $[M+H]^+$ .

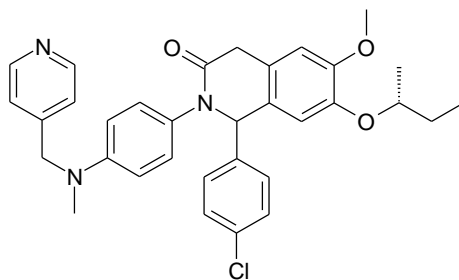
Приклад 41: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-гідроксиметилфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



5

До розчину проміжного продукту 38.2 (50 мг, 0,10 ммоль) у ТГФ (1 мл) при КТ послідовно додавали  $LiBH_4$  (6,6 мг, 0,30 ммоль) та MeOH (0,012 мл, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім реакцію обережно зупиняли шляхом додавання 2M HCl у воді, розводили за допомогою ДХМ та промивали за допомогою 2M  $Na_2CO_3$  у воді. Водний шар додатково екстрагували за допомогою ДХМ (2×) та об'єднані органічні фракції сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $SiO_2$ ; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ 95:5 → 100 % ТБМЕ) та отримували шукану сполуку (22 мг, 0,047 ммоль, 47 %) у вигляді спіненої речовини. ТШХ:  $R_F=0,13$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $A_{tRet}=2,33$  хвил.; PX-МС:  $m/z$  466,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 0,93-1,03 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,24-1,34 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,61-1,86 (m, 2H), 3,76 (d,  $J=19,8$ , 1H), 3,84-3,92 (m, 4H), 4,15-4,26 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,68-6,74 (m, 2H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H).

Приклад 42: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



5

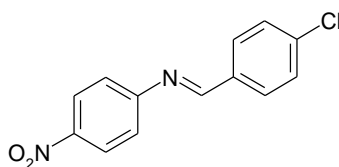
До розчину проміжного продукту 42.3 (25 мг, 0,055 ммоль) у ДХМ (1 мл) при КТ послідовно додавали АсОН (0,009 мл, 0,15 ммоль), піридин-4-карбальдегід (0,006 мл, 0,061 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (19,4 мг, 0,091 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год., потім додатково додавали АсОН (0,008 мл, 0,14 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,008 мл, 0,11 ммоль) та додатково додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (17 мг, 0,083 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім додавали воду та дві фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2×) та об'єднані органічні фракції випарювали досуха. Отриманий залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 10,8 мг, 0,016 ммоль, 29 %). ВЕРХ:  $t_{Ret}$ =2,05 хвил.; РХ-МС: m/z 556,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,83-0,94 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,09-1,22 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,43-1,68 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,56 (d, J=19,8, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,83-3,93 (m, 1H), 4,16-4,30 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,93-5,98 (m, 1H), 6,57-6,64 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,87-6,95 (m, 2H), 7,03 (d, J=6,6, 1H), 7,18 (d, J=5,4, 2H), 7,34 (s, 4H), 8,48 (d, J=4,9, 2H).

10

15

20

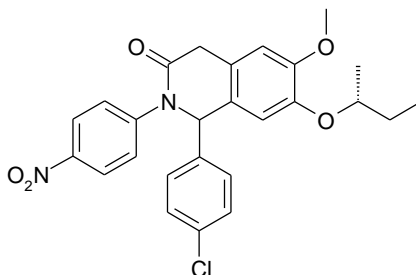
Проміжний продукт 42.1: [1-(4-Хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-(4-нітрофеніл)-амін.



25

Шукану сполуку (2,27 г, 8,69 ммоль, 80 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з 4-нітрофеніламіну (1,5 г, 10,86 ммоль) та 4-хлорбензальдегіду (1,53 г, 10,86 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,23-7,31 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,85-7,92 (m, 2H), 8,26-8,34 (m, 2H), 8,42 (s, 1H).

Проміжний продукт 42.2: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-нітрофеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



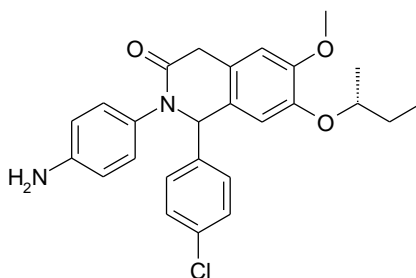
30

Шукану сполуку (700 мг, 1,46 ммоль, 47 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 42.1 (812 мг, 3,12 ммоль) та проміжного продукту 1.3 (800 мг, 3,12 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{Ret}$ =2,81 хвил.; РХ-МС: m/z 481,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0,96-1,04 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,28-1,35 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,60-1,87 (m, 2H, суміш діастереоізомерів), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,19-4,31 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,80 (d, J=4,9, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H), 8,20-8,27 (m, 2H).

35

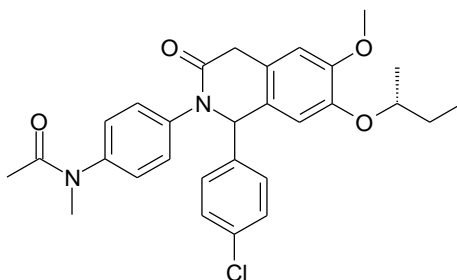
Проміжний продукт 42.3: 2-(4-Амінофеніл)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-

1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



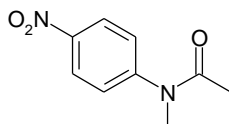
У герметизованій колбі для проведення реакції суміш проміжного продукту 42.2 (700 мг, 1,46 ммоль) та Fe (813 мг, 14,6 ммоль) у AcOH (2,8 мл), воді (4 мл) та AcOEt (0,8 мл) нагрівали при 80 °C та перемішували впродовж 1 год. Суспензію охолоджували до КТ, нейтралізували шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> до pH 7 та фільтрували через шар целюти. Тверду речовину промивали за допомогою AcOEt та двофазний фільтрат переносили у ділільну лійку. Водний шар відділяли та додатково екстрагували за допомогою AcOEt (3×). Об'єднані органічні фракції сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (651 мг, 1,44 ммоль, 99 %) у вигляді жовтої спіненої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,88$  хвил.; РХ-МС: m/z 451,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0,91-1,02 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,21-1,32 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,54-1,83 (m, 2H), 3,83 (d, J=20,3, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,97 (d, J=20,1, 1H), 4,12-4,23 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,61 (d, J=4,6, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,81-6,93 (m, 4H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 2H).

Приклад 43: N-{4-[7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-N-метилацетамід.



Шукану сполуку (50,7 мг, 0,10 ммоль, 57 %) отримували з проміжного продукту 43.3 (50 мг, 0,17 ммоль) та проміжного продукту 1.3 (44,8 мг, 0,17 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,37$  хвил.; РХ-МС: m/z 507,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0,94-1,03 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,26-1,34 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,56-1,84 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,78 (d, J=19,8, 1H), 3,88 (d, J=19,6, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,17-4,26 (m, 1H), 5,79 (br. s., 1H), 6,71-6,76 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,17-7,32 (m, 6H).

Проміжний продукт 43.1: N-Метил-N-(4-нітрофеніл)-ацетамід.

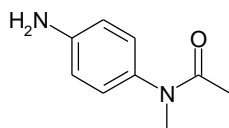


До розчину N-метил-4-нітроаніліну (200 мг, 1,31 ммоль) у ТГФ (5 мл) при КТ послідовно додавали Et<sub>3</sub>N (0,364 мл, 2,63 ммоль), ацетилхлорид (0,14 мл, 1,97 ммоль) та ДМАП (8,0 мг, 0,066 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім розводили за допомогою AcOEt та промивали водою. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (275 мг) у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:



$A_{t_{Ret}}=1,17$  хвил.; PX-МС:  $m/z$  195,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 2,05 (br. s., 3H), 3,37 (s, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H), 8,27-8,36 (m, 2H).

Проміжний продукт 43.2: N-(4-Амінофеніл)-N-метилацетамід.

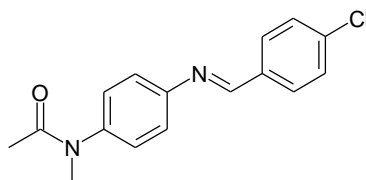


5

Розчин проміжного продукту 43.1 (275 мг, 1,232 ммоль) у EtOH (5 мл) дегазували у вакуумі та повторно заповнювали аргонем. Послідовно додавали Pd/C (1,31 мг, 0,012 ммоль) та форміат амонію (155 мг, 2,46 ммоль) та гетерогенну суміш енергійно перемішували при КТ впродовж 2 год., потім фільтрували через шар целіту та каталізатор промивали за допомогою ДХМ. Фільтрат випарювали досуха та отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $SiO_2$ ; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7 М  $NH_3$  у MeOH 95:5  $\rightarrow$  100 % ТБМЕ, який містить 5 % 7 М  $NH_3$  у MeOH) та отримували шукану сполуку (190 мг, 1,16 ммоль, 94 %) у вигляді жовтого масла. ТШХ:  $R_F=0,35$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ, який містить 5 % 7 М  $NH_3$  в MeOH 1:1:2); ВЕРХ:  $B_{t_{Ret}}=0,17$  та 0,24 хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  165,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,87 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 6,67-6,73 (m, 2H), 6,94-6,99 (m, 2H).

Проміжний продукт 43.3: N-(4-([1-(4-Хлорфеніл)-мет-(E)-иліден]-аміно)-феніл)-N-метилацетамід.

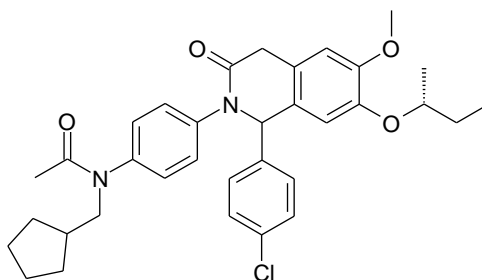
20



Шукану сполуку (160 мг, 0,56 ммоль, 92 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 43.2 (100 мг, 0,61 ммоль) та 4-хлорбензальдегіду (86 мг, 0,61 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,93 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 7,19-7,30 (m, 4H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,84-7,92 (m, 2H), 8,45 (s, 1H).

25

Приклад 44: N-{4-[7-((R)-Втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-N-циклопентилметилацетамід.



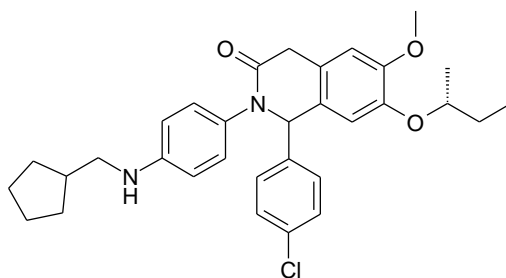
30

До розчину проміжного продукту 44.1 (24 мг, 0,045 ммоль) у ТГФ (1 мл) при КТ послідовно додавали  $Et_3N$  (0,012 мл, 0,090 ммоль), ДМАП (0,28 мг, 0,002 ммоль) та ацетилхлорид (0,007 мл, 0,090 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=2,89$  хвил.; PX-МС:  $m/z$  575,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 0,94-1,03 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,18-1,26 (m, 2 H), 1,26-1,34 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,47-1,84 (m, 8H), 1,88 (s, 3H), 1,97-2,06 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,75-3,91 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,17-4,26 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,71-6,76 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 4H).

35

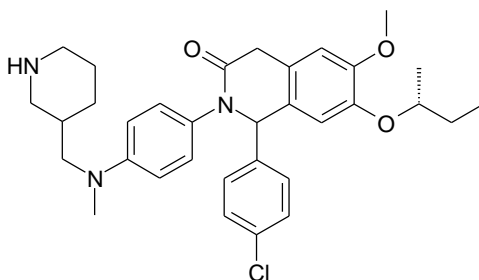
40

Проміжний продукт 44.1: 7-((R)-Втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопентил-метиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



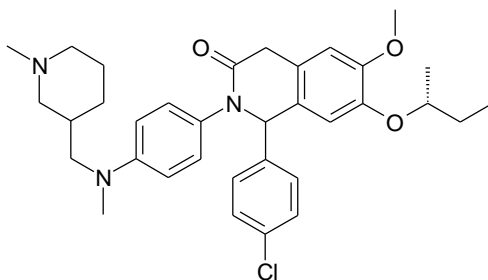
До розчину проміжного продукту 42.3 (25 мг, 0,044 ммоль) у ДХМ (1 мл) при КТ послідовно додавали АсОН (0,006 мл, 0,11 ммоль), цикlopentanкарбальдегід (0,006 мл, 0,053 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (14,1 мг, 0,066 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім додавали 2 М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у воді, дві фази розділяли та водний шар додатково екстрагували за допомогою ДХМ (2×). Об'єднані органічні фракції випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (23,6 мг, 0,044 ммоль, кількісний вихід) у вигляді коричнюватої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,57$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  533,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0,93-1,02 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 5H), 1,51-1,88 (m, 8H), 2,11-2,22 (m, 1H), 3,01 (d, J=7,3, 2H), 3,74 (d, J=19,8, 1H), 3,85-3,92 (m, 4H), 4,14-4,24 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,52-6,58 (m, 2H), 6,66 (d, J=4,2, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H).

Приклад 45: 7-((R)-Втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-6-метоксi-2-[4-(метил-пiперидин-3-iлметиламiно)фенiл]-1,4-дигiдрo-2H-iзохiнолiн-3-он.



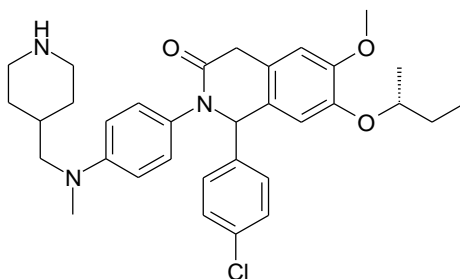
До розчину проміжного продукту 42.3 (25 мг, 0,055 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ послідовно додавали АсОН (0,006 мл, 0,111 ммоль), трет-бутил-3-формілпiперидин-1-карбоксилат (13,0 мг, 0,061 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (23,5 мг, 0,111 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману жовту смолу розчиняли у ДХМ (0,5 мл), потім при КТ послідовно додавали АсОН (0,006 мл, 0,111 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,008 мл, 0,111 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (23,5 мг, 0,111 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману жовту смолу розчиняли у ДХМ (1 мл) та при КТ додавали ТФК (0,021 мл, 0,272 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвилин, потім випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 7 мг, 0,01 ммоль, 19 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,11$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  562,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,83-0,95 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,10-1,26 (m, 4H), 1,44-1,69 (m, 3H), 1,69-1,84 (m, 2H), 2,01-2,15 (m, 1H), 2,59-2,80 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,10-3,26 (m, 4H), 3,58 (d, J=19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,87-3,97 (m, 1H), 4,17-4,31 (m, 1H), 5,92-5,99 (m, 1H), 6,58-6,66 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,89-6,96 (m, 2H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,36 (s, 4H).

Приклад 46: 7-((R)-Втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-6-метоксi-2-[4-[метил-(1-метил-пiперидин-3-iлметил)амiно]фенiл]-1,4-дигiдрo-2H-iзохiнолiн-3-он.



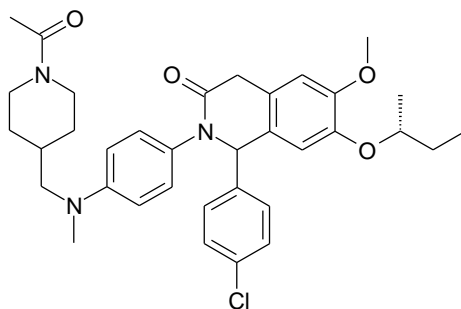
До розчину сполуки прикладу 45 (сіль з ТФК, 7 мг, 0,01 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ поспідовно додавали АсОН (0,001 мл, 0,021 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,002 мл, 0,021 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4,4 мг, 0,021 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 7,4 мг, 0,01 ммоль, кількісний вихід) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,11$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  576,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,83-0,92 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,10-1,20 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,44-1,67 (m, 4H), 1,69-1,87 (m, 2H), 2,04-2,19 (m, 1H), 2,65-2,81 (m, 5H), 2,84-2,93 (m, 3H), 3,08-3,19 (m, 1H), 3,22-3,41 (m, 3H), 3,56 (d, J=20,0, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,91 (d, J=20,0, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 5,91-5,96 (m, 1H), 6,58-6,63 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 4H).

Приклад 47: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метил-піперидин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



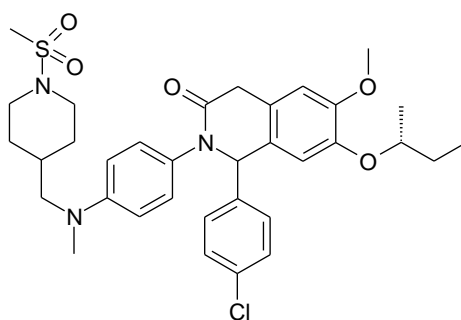
Шукану сполуку (сіль з ТФК, 27 мг, 0,04 ммоль, 36 %) отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини з проміжного продукту 42.3 (50 мг, 0,111 ммоль) та бензил 4-формілпіперидин-1-карбоксилату (30,2 мг, 0,122 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 45. Відщеплення карбаматної захисної групи від бензилоксигрупи проводили шляхом гідрогенолізу з використанням формиату амонію (1,5 екв.) та Pd/C (0,05 екв.) у EtOH як каталізаторі (0,1 М) при КТ впродовж 2 год. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,01$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  562,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,83-0,95 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,10-1,22 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,23-1,37 (m, 2H), 1,45-1,69 (m, 2H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,16-3,30 (m, 4H), 3,60 (d, J=20,1, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,86-3,95 (m, 1H), 4,18-4,31 (m, 1H), 5,95 (d, J=2,9, 1H), 6,56-6,64 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,03 (d, J=5,9, 1H), 7,36 (s, 4H), 8,06-8,20 (m, 1H), 8,41-8,54 (m, 1H).

Приклад 48: 2-{4-[(1-Ацетилпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-феніл}-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



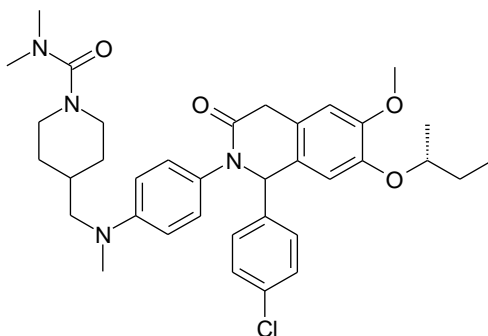
До розчину сполуки прикладу 47 (сіль з ТФК, 12 мг, 0,018 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ  
 5 послідовно додавали піридин (0,009 мл, 0,107 ммоль) та оцтовий ангідрид (0,002 мл, 0,026  
 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою  
 АсОEt та промивали водою та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою  
 препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль  
 з ТФК, 7,1 мг, 0,01 ммоль, 55 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $\lambda_{Ret}=2,24$  хвил.;  
 10 РХ-МС:  $m/z$  604,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,82-0,92 (2t, J=7,5, 3H, суміш  
 діастереоізомерів), 0,93-1,03 (m, 1H), 1,05-1,21 (m, 4H), 1,45-1,65 (m, 4H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,95  
 (s, 3H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,84-2,98 (m, 4H), 3,12-3,20 (m, 2H), 3,56 (d, J=19,8, 1H), 3,72 (s, 3H),  
 3,74-3,81 (m, 1H), 3,84-3,92 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 5,94 (d, J=4,1, 1H), 6,55-  
 6,62 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,02 (d, J=7,3, 1H), 7,34 (s, 4H).

15 Приклад 49: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(1-метансульфоніл-піперидин-4-  
 ілметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



20 До розчину сполуки прикладу 47 (20 мг, 0,036 ммоль) у MeCN (0,5 мл) при КТ послідовно  
 додавали Et<sub>3</sub>N (0,015 мл, 0,11 ммоль) та метансульфонілхлорид (8,2 мг, 0,071 ммоль).  
 Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім відразу очищували за допомогою  
 препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль  
 з ТФК, 16,1 мг, 0,021 ммоль, 60 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $\lambda_{Ret}=2,53$   
 25 хвил.; РХ-МС:  $m/z$  640,4 [M+H]<sup>+</sup>.

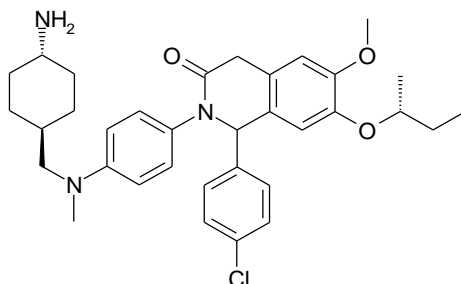
Приклад 50: Диметиламід 4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-  
 дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти.



30 До розчину сполуки прикладу 47 (20 мг, 0,036 ммоль) у MeCN (0,5 мл) при КТ послідовно  
 додавали Et<sub>3</sub>N (0,015 мл, 0,11 ммоль) та диметилкарбамоїлхлорид (0,007 мл, 0,071 ммоль).  
 Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвилин, потім відразу очищували за

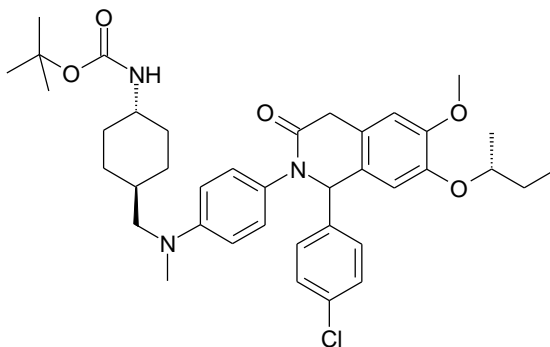
допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 17,4 мг, 0,023 ммоль, 65 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,39$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  633,4  $[M+H]^+$ .

Приклад 51: 2-{4-[(Транс-4-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



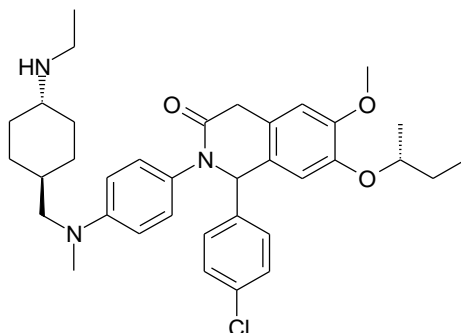
До розчину проміжного продукту 51.1 (1,35 г, 2,0 ммоль) у ДХМ (16 мл) при КТ додавали ТФК (8,0 мл, 104 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвилин, потім випарювали досуха. Отриману неочищену речовину розчиняли у АсОEt та промивали 2М водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2×). Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/7М  $\text{NH}_3$  у MeOH 99,5: 0,5 → 9: 1) та отримували шукану сполуку (761 мг, 1,32 ммоль, 66 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,26$  (ДХМ/7М  $\text{NH}_3$  у MeOH 9: 1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,91$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  576,4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,84-0,97 (m, 6H), 1,11-1,23 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,43-1,78 (m, 8H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,04-3,14 (m, 2H), 3,57 (d, J=19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, J=19,8, 1H), 4,18-4,31 (m, 1H), 5,95 (d, J=3,4, 1H), 6,51-6,61 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,04 (d, J=5,9, 1H), 7,35 (s, 4H).

Проміжний продукт 51.1: Трет-бутиловий ефір {4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.



До розчину проміжного продукту 42.3 (1,0 г, 2,23 ммоль) в ДХМ (13 мл) при КТ послідовно додавали АсОН (0,26 мл, 4,46 ммоль), трет-бутиловий ефір (транс)-(4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (557 мг, 2,45 ммоль) та  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (945 мг, 4,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2×). Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману жовту тверду речовину розчиняли у ДХМ (13 мл), потім при КТ послідовно додавали АсОН (0,25 мл, 4,44 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,33 мл, 4,44 ммоль) та  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (940 мг, 4,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2×). Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1: 1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7М  $\text{NH}_3$  у MeOH 95: 5 → 100 % ТБМЕ, який містить 5 % 7М  $\text{NH}_3$  у MeOH) та отримували шукану сполуку (1,35 г, 2,0 ммоль, 90 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,32$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ, який містить 1 % 7М  $\text{NH}_3$  у MeOH 1: 1: 2); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,80$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  676,6  $[M+H]^+$ .

Приклад 52: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-етиламіно-циклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



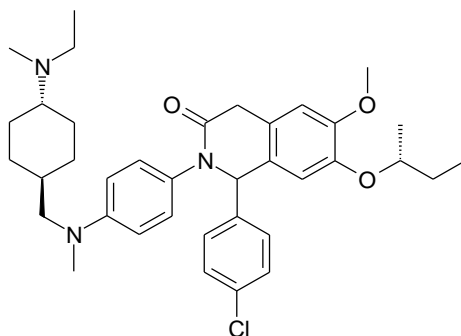
5

До розчину сполуки прикладу 51 (60 мг, 0,10 ммоль) у ДХМ (1,5 мл) при КТ послідовно додавали АсОН (0,06 мл, 1,04 ммоль), ацетальдегід (0,032 мл, 0,57 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (221 мг, 1,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 14 год., розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (55 мг, 0,091 ммоль, 88 %) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $A_{tRet}=1,97$  хвил.; РХ-МС: m/z 604,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Приклад 53: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-{[4-(етилметиламіно)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-феніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

15



До розчину сполуки прикладу 52 (13,8 мг, 0,023 ммоль) у MeCN (0,5 мл) при КТ послідовно додавали АсОН (0,003 мл, 0,046 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,003 мл, 0,046 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (9,7 мг, 0,046 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 7,4 мг, 0,010 ммоль, 44 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $A_{tRet}=2,01$  хвил.; РХ-МС: m/z 618,4 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Приклад 54.

Сполуки 54аа-54се отримували з проміжного продукту 42.3 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином), сполуки прикладу 47 (або її аналогів, отриманих аналогічним чином), сполуки прикладу 51 (або її аналогів, отриманих аналогічним чином) або сполуки прикладу 52 (або її аналогів, отриманих аналогічним чином) аналогічно одержанню проміжного продукту 44.1, сполуки прикладу 42, 46, 48, 49, 50, 52, або 53.

25

30

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
54аа		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-діетиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,01$ ; РХ-МС: m/z 507,1 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
54ab		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопентилметилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,52$ ; РХ-МС: m/z 547,6 [M+H] <sup>+</sup> .
54ac		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(ізопропілметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,02$ ; РХ-МС: m/z 507,5 [M+H] <sup>+</sup> .
54ad		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопентилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,11$ ; РХ-МС: m/z 533,5 [M+H] <sup>+</sup> .
54ae		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклогексилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,22$ ; РХ-МС: m/z 547,5 [M+H] <sup>+</sup> .
54af		7-((R)-втор-бутокс)-2-[4-(втор-бутилметиламіно)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,19$ ; РХ-МС: m/z 521,5 [M+H] <sup>+</sup> .
54ag		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопропілметилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,12$ ; РХ-МС: m/z 519,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54ah		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклогексилметилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,85$ ; РХ-МС: m/z 561,4 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
54ai		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(ізобутилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,57$ ; РХ-МС: m/z 521,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54aj		2-[4-(бензилметиламіно)феніл]-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,81$ ; РХ-МС: m/z 555,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54ak		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(етилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,01$ ; РХ-МС: m/z 493,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54al		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-етиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,99$ ; РХ-МС: m/z 479,6 [M+H] <sup>+</sup> .
54am		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-дипропіламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,28$ ; РХ-МС: m/z 535,6 [M+H] <sup>+</sup> .
54an		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклобутилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,08$ ; РХ-МС: m/z 519,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54ao		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-((2-фторбензил)-метиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,99$ ; РХ-МС: m/z 573,2 [M+H] <sup>+</sup> .



№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
54ap		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(2,3-дифторбензил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=3,13$ ; РХ-МС: m/z 591,2 [M+H] <sup>+</sup> .
54aq		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[метил-(3-трифтор-метилбензил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=3,21$ ; РХ-МС: m/z 623,2 [M+H] <sup>+</sup> .
54ar		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[метил-(4-трифторметил-бензил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=3,23$ ; РХ-МС: m/z 623,2 [M+H] <sup>+</sup> .
54as		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(3-фторбензил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=3,00$ ; РХ-МС: m/z 573,2 [M+H] <sup>+</sup> .
54at		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилпіридин-3-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,05$ ; РХ-МС: m/z 556,2 [M+H] <sup>+</sup> .
54au		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(4-фторбензил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,84$ ; РХ-МС: m/z 573,2 [M+H] <sup>+</sup> .
54av		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(3,4-дифторбензил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=3,06$ ; РХ-МС: m/z 591,2 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
54aw		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[(піридин-4-ілметил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,97$ ; РХ-МС: $m/z$ 542,5 $[M+H]^+$ .
54ax		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопропілметилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,23$ ; РХ-МС: $m/z$ 596,5 $[M+H]^+$ .
54ay		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(етилпіридин-4-ілметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,13$ ; РХ-МС: $m/z$ 570,3 $[M+H]^+$ .
54az		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[(2-морфолін-4-ілетил)-піридин-4-ілметиламіно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,72$ ; РХ-МС: $m/z$ 655,4 $[M+H]^+$ .
54ba		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилпіримідин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,48$ ; РХ-МС: $m/z$ 557,1 $[M+H]^+$ .
54bb		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[(3-фторпіридин-4-ілметил)-метиламіно]-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,40$ ; РХ-МС: $m/z$ 574,2 $[M+H]^+$ .
54bc		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилтіофен-3-ілметил-аміно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,58$ ; РХ-МС: $m/z$ 561,2 $[M+H]^+$ .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
54bd		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[метил-(3-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,04$ ; РХ-МС: $m/z$ 559,2 $[M+H]^+$ .
54be		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(фуран-3-ілметилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,40$ ; РХ-МС: $m/z$ 545,2 $[M+H]^+$ .
54bf		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[метил-(2-морфолін-4-ілметил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,03$ ; РХ-МС: $m/z$ 578,3 $[M+H]^+$ .
54bg		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[метил-(1-метилпіперидин-4-ілметил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,04$ ; РХ-МС: $m/z$ 576,3 $[M+H]^+$ .
54bh		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[метил-(4-пропіламіно-транс-циклогексилметил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,03$ ; РХ-МС: $m/z$ 618,5 $[M+H]^+$ .
54bi <sup>(1)</sup>		N-{4-[(4-{7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл}-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-ацетамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,13$ ; РХ-МС: $m/z$ 618,3 $[M+H]^+$ .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
54bj		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(4-диметиламіно-транс-циклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,98$ ; РХ-МС: m/z 604,3 [M+H] <sup>+</sup> .
54bk		2-{4-[(транс-4-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,91$ ; РХ-МС: m/z 576,3 [M+H] <sup>+</sup> .
54bl <sup>(1)</sup>		N-{4-[(4-{7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-ацетамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,15$ ; РХ-МС: m/z 618,3 [M+H] <sup>+</sup> .
54bm		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(4-диметиламіно-транс-циклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,89$ ; РХ-МС: m/z 604,3 [M+H] <sup>+</sup> .
54bn		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[метил-(1-пропіонілпіперидин-4-ілметил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,41$ ; РХ-МС: m/z 618,3 [M+H] <sup>+</sup> .
54bo		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[метил-[1-(3-метилбутирил)-піперидин-4-ілметил]-аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,66$ ; РХ-МС: m/z 646,5 [M+H] <sup>+</sup> .

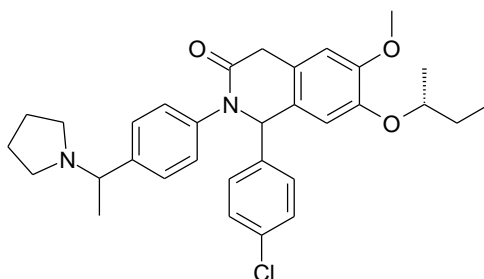
№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
54bp		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(1-ізобутирилпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,54$ ; РХ-МС: m/z 632,5 [M+H] <sup>+</sup> .
54bq		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(1-циклопропанкарбонілпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,47$ ; РХ-МС: m/z 630,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54br		7-((R)-втор-бутокс)-2-{4-[(1-бутирилпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-феніл}-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,54$ ; РХ-МС: m/z 632,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54bs <sup>(1)</sup>		N-{4-[(4-{7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл}-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-3-метилбутирамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,45$ ; РХ-МС: m/z 660,5 [M+H] <sup>+</sup> .
54bt <sup>(1)</sup>		N-{4-[(4-{7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл}-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-ізобутирамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,36$ ; РХ-МС: m/z 646,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54bu <sup>(1)</sup>		N-{4-[(4-{7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл}-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-пропіонамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,25$ ; РХ-МС: m/z 632,4 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
54bv <sup>(1)</sup>		N-{4-[(4-{7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-6-метоксi-3-оксо-3,4-дигiдро-1H-iзохiнолiн-2-iл]-фенiл}-метиламiно)-метил]-транс-циклогексил}-бутирамiд. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,35$ ; РХ-МС: m/z 646,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54bw <sup>(1)</sup>		N-{4-[(4-{7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-6-метоксi-3-оксо-3,4-дигiдро-1H-iзохiнолiн-2-iл]-фенiл}-метиламiно)-метил]-транс-циклогексил}-метансульфонамiд. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,33$ ; РХ-МС: m/z 654,3 [M+H] <sup>+</sup> .
54bx <sup>(1)</sup>		3-{4-[(4-{7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-6-метоксi-3-оксо-3,4-дигiдро-1H-iзохiнолiн-2-iл]-фенiл}-метиламiно)-метил]-транс-циклогексил}-1,1-диметилсечовина. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,20$ ; РХ-МС: m/z 647,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54by		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-2-{4-[(1-циклобутанкарбонiлпiперидин-4-iлметил)-метиламiно]-фенiл}-6-метоксi-1,4-дигiдро-2H-iзохiнолiн-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,61$ ; РХ-МС: m/z 644,5 [M+H] <sup>+</sup> .
54bz <sup>(1)</sup>		N-{4-[(4-{7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-6-метоксi-3-оксо-3,4-дигiдро-1H-iзохiнолiн-2-iл]-фенiл}-метиламiно)-метил]-транс-циклогексил}-N-етилацетамiд. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,42$ ; РХ-МС: m/z 646,4 [M+H] <sup>+</sup> .
54ca <sup>(1)</sup>		N-{4-[(4-{7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-6-метоксi-3-оксо-3,4-дигiдро-1H-iзохiнолiн-2-iл]-фенiл}-метиламiно)-метил]-транс-циклогексил}-N-етилметансульфонамiд. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,62$ ; РХ-МС: m/z 682,4 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
54cb <sup>(1)</sup>		1-{{4-[(4-{7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл}-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-1-етил-3,3-диметил-сечовина. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,58$ ; РХ-МС: $m/z$ 675,5 $[M+H]^+$ .
54cc		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-дипропіламіноциклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,26$ ; РХ-МС: $m/z$ 659,5 $[M+H]^+$ .
54cd		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-(ізобутилметиламіно)-циклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,13$ ; РХ-МС: $m/z$ 646,4 $[M+H]^+$ .
54ce		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-(ізопропілметиламіно)-циклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,05$ ; РХ-МС: $m/z$ 632,4 $[M+H]^+$ .

(1) Шукану сполуку отримували з відповідного аміну аналогічно одержанню у прикладі 48, 49 або 50 з використанням різних ацилхлоридів, сульфонілхлоридів або карбамоїлхлоридів.

Приклад 55: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(1-піролідин-1-ілетил)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. (Методика А)

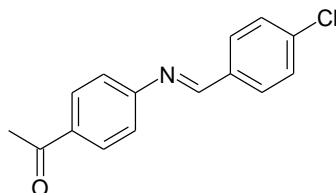


10

До розчину проміжного продукту 55.2 (35 мг, 0,073 ммоль) у MeOH (1 мл) при КТ послідовно додавали AcOH (0,017 мл, 0,29 ммоль), піролідин (0,018 мл, 0,22 ммоль) та NaBH<sub>3</sub>CN (13,8 мг, 0,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім додавали 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у воді та ДХМ. Дві фази розділяли, водний шар додатково екстрагували за допомогою ДХМ (2×) та об'єднані органічні фракції сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха.

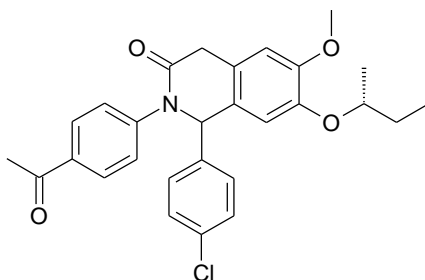
Неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (24,1 мг, 0,037 ммоль, 51 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,01$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  533,3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0,89-1,00 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,14-1,25 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,50-1,71 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 3H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,01-2,28 (m, 3H), 2,92-3,17 (m, 2H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,06 (d,  $J=20,5$ , 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,46-7,52 (m, 2H).

Проміжний продукт 55.1: 1-(4-([1-(4-Хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-аміно}-феніл)-етанон.



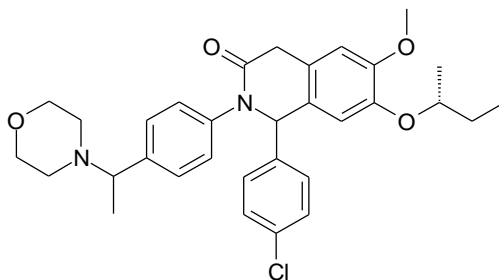
Шукану сполуку (460 мг, 1,80 ммоль, 49 %) отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини з 1-(4-амінофеніл)етанону (500 мг, 3,7 ммоль) та 4-хлорбензальдегіду (520 мг, 3,7 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,64 (s, 3H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,85-7,92 (m, 2H), 8,00-8,06 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).

Проміжний продукт 55.2: 2-(4-Ацетилфеніл)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (286 мг, 0,60 ммоль, 62 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 55.1 (248 мг, 0,96 ммоль) та проміжного продукту 1.3 (247 мг, 0,96 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії із зворотною фазою (C18; елюювання у градієнтному режимі, вода, що містить 0,5 % ТФК/MeCN 95:5  $\rightarrow$  3:7). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,63$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  478,5  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0,85-0,95 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,13-1,23 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,46-1,69 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,66 (d,  $J=19,8$ , 1H), 3,74 (s, 3H), 3,90 (dd,  $J=19,8$ , 3,9, 1H), 4,20-4,31 (m, 1H), 6,25 (d,  $J=3,4$ , 1H), 6,88 (s, 1H), 7,10 (d,  $J=7,1$ , 1H), 7,32-7,42 (m, 6H), 7,91-7,97 (m, 2H).

Приклад 56: 7-((R)-Втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(1-морфолін-4-ілетил)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. (Методика В)

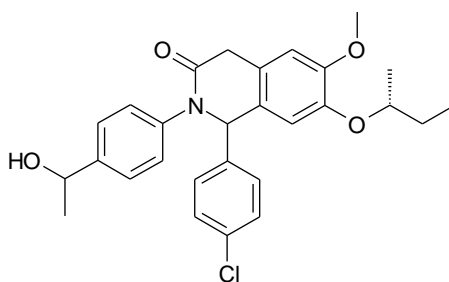


До розчину проміжного продукту 55.2 (30 мг, 0,063 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) при КТ послідовно додавали морфолін (0,016 мл, 0,188 ммоль) та  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (0,056 мл, 0,188 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником, перемішували впродовж 14 год. та охолоджували до КТ. Додавали MeOH (0,2 мл), потім  $\text{NaBH}_4$  (2,4 мг, 0,063 ммоль) та суміш перемішували при



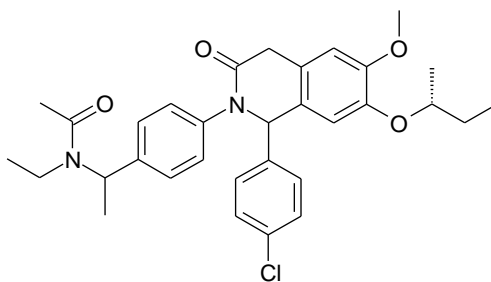
КТ впродовж 1 год. Додавали целіт та воду, гетерогенну суміш енергійно перемішували впродовж 15 хвил., фільтрували та осад на фільтрі промивали за допомогою AcOEt. Фільтрат промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 19,8 мг, 0,038 ммоль, 48 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{Ret}=1,91$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  549,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 0,89-1,00 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,14-1,26 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,50-1,73 (m, 2H), 1,76 (t, J=6,4, 3H), 2,93-3,20 (m, 3H), 3,60-3,84 (m, 3H), 3,79 (d, J=20,3, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,94-4,16 (m, 2H), 4,07 (d, J=20,5, 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,43-4,52 (m, 1H), 6,06 (br. s., 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,48-7,55 (m, 2H).

Приклад 57: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(1-гідроксиетил)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



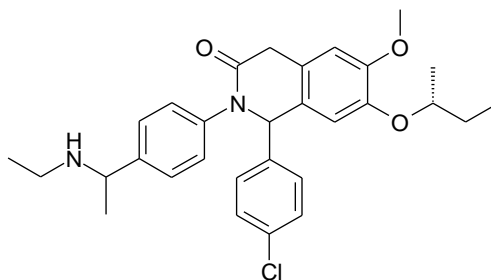
До розчину проміжного продукту 55.2 (25 мг, 0,052 ммоль) у MeOH (1 мл) при КТ додавали NaBH<sub>4</sub> (4 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли у ДХМ та промивали водою. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (11 мг, 0,021 ммоль, 39 %). ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,42$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  480,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,84-0,93 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,11-1,21 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,28 (d, J=6,6, 3H), 1,45-1,67 (m, 2H), 3,59 (d, J=19,7, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,89 (dd, J=19,6, 3,6, 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,64-4,70 (m, 1H), 6,07 (d, J=4,3, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,06 (d, J=7,8, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 4H).

Приклад 58: N-(1-{4-[7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-етилацетамід.



До розчину проміжного продукту 58.1 (272 мг, 0,54 ммоль) у ДХМ (5 мл) при КТ послідовно додавали піридин (0,22 мл, 2,68 ммоль) та оцтовий ангідрид (0,061 мл, 0,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., розводили за допомогою AcOEt та промивали водою та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/MeOH 9:1] 95:5 → 1:1) та отримували шукану сполуку (215 мг, 0,39 ммоль, 73 %) у вигляді жовтої смолоподібної речовини. ТШХ:  $R_F=0,31$  (ДХМ/MeOH 95:5); ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,54$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  549,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,74-0,96 (m, 6H), 1,10-1,23 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,38-1,71 (m, 5H), 2,02-2,14 (m, 3H), 2,82-3,26 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,17-4,30 (m, 1H), 5,04-5,74 (m, 1H, суміш діастереоізомерів), 6,07-6,15 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 4H).

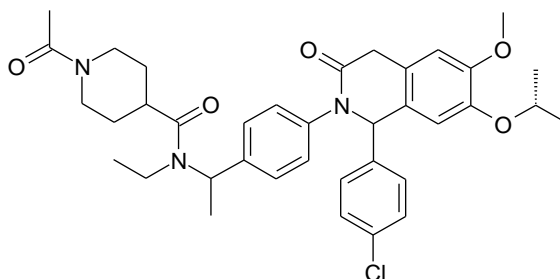
Проміжний продукт 58.1: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(1-етиламіно-етил)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



5

До розчину проміжного продукту 55.2 (500 мг, 1,05 ммоль) у сухому ТГФ (5 мл) при КТ послідовно додавали  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (0,929 мл, 3,14 ммоль) та етиламін (2М розчин у ТГФ, 2,62 мл, 5,23 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 3 год., потім охолоджували до КТ. Додавали  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (197 мг, 3,14 ммоль) та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 14 год. Додавали целіт та воду, гетерогенну суміш енергійно перемішували впродовж 15 хвил., фільтрували та осад на фільтрі промивали за допомогою  $\text{AcOEt}$ . Фільтрат промивали 2М водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  та органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, гептан/ТБМЕ, який містить 5 % 7М  $\text{NH}_3$  у  $\text{MeOH}$  95:5  $\rightarrow$  100 % ТБМЕ, який містить 5 % 7М  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ ) та отримували шукану сполуку (272 мг, 0,54 ммоль, 51 %) у вигляді жовтої спіненої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,95$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  507,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0,83-0,98 (m, 6H), 1,12-1,22 (m, 3H), 1,45-1,68 (m, 3H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,20-2,38 (m, 3H), 3,54-3,67 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,17-4,30 (m, 1H), 6,05-6,11 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,05-7,13 (m, 3H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,35 (s, 4H).

Приклад 59: (1-{4-[7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід 1-ацетилпіперидин-4-карбонової кислоти.

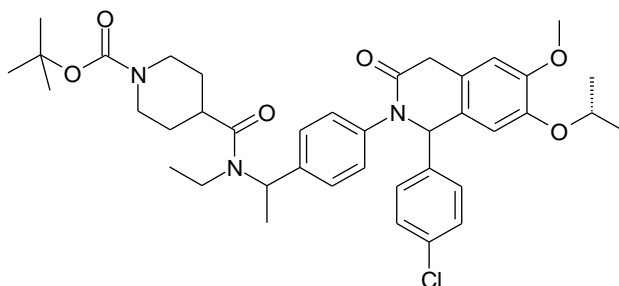


25

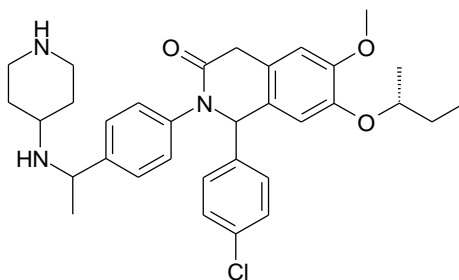
До розчину проміжного продукту 58.1 (25 мг, 0,049 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) при КТ послідовно додавали 1-ацетилпіперидин-4-карбонову кислоту (16,9 мг, 0,099 ммоль), NMM (0,016 мл, 0,148 ммоль) та ГАТУ (28,1 мг, 0,074 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C та перемішували впродовж 24 год., потім охолоджували до КТ, розводили за допомогою  $\text{AcOEt}$  та промивали 2М водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (8,6 мг, 0,013 ммоль, 26 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,47$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  660,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0,87-1,07 (m, 6H), 1,11-1,27 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,48-1,87 (m, 9H), 2,10-2,15 (m, 3H), 2,60-2,79 (m, 1H), 2,83-2,97 (m, 1H), 2,98-3,27 (m, 2H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,89-4,11 (m, 2H), 4,16-4,30 (m, 1H), 4,48-4,66 (m, 1H), 5,30-5,45 (m, 1H), 5,80-5,93 (m, 1H), 5,97-6,08 (m, 1H), 6,79 (d,  $J=3,4$ , 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10-7,22 (m, 4H), 7,26-7,37 (m, 4H).

Приклад 60: (1-{4-[7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід піперидин-4-карбонової кислоти.

Проміжний продукт 60.1: Трет-бутиловий ефір 4-[(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етил-карбамоїл]-піперидин-1-карбонової кислоти.



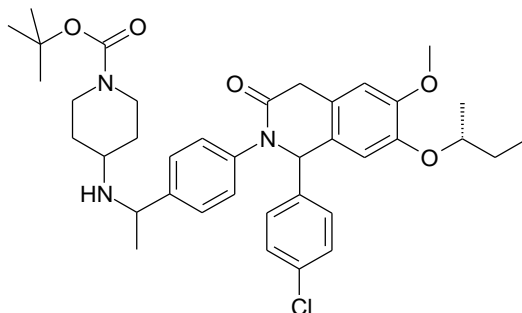
Приклад 61: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[1-(піперидин-4-іламіно)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



129

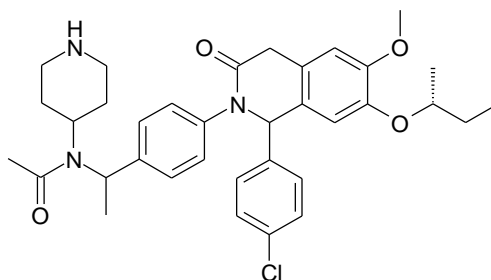
0,01 ммоль, 34 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,69$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  562,3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0,89-1,00 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,14-1,26 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,49-1,78 (m, 5H), 1,79-1,99 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,34-2,47 (m, 1H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 2H), 3,45-3,61 (m, 2H), 3,79 (d,  $J=20,3$ , 1H), 3,86 (s, 3H), 4,09 (d,  $J=20,8$ , 1H), 4,18-4,30 (m, 1H), 4,56-4,66 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,49-7,56 (m, 2H).

Проміжний продукт 61.1: Трет-бутиловий ефір 4-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етиламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти.



До розчину проміжного продукту 55.2 (136 мг, 0,285 ммоль) у ТГФ (1 мл) при КТ послідовно додавали трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (171 мг, 0,854 ммоль) та  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (0,253 мл, 0,854 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником, перемішували впродовж 14 год. та охолоджували до КТ. Додавали MeOH (0,2 мл), потім  $\text{NaBH}_4$  (10,76 мг, 0,285 ммоль) та суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. Додавали целіт та воду, гетерогенну суміш енергійно перемішували впродовж 15 хвил., фільтрували та осад на фільтрі промивали за допомогою AcOEt. Фільтрат промивали 2M водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  та органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/MeOH 9:1] 95:5  $\rightarrow$  2:8) та отримували шукану сполуку (162 мг, 0,245 ммоль, 86 %) у вигляді жовтої спіненої речовини. ТШХ:  $R_f=0,31$  (ДХМ/MeOH 95:5); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,20$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  662,3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0,84-0,95 (2t, 3H, суміш діастереоізомерів), 0,98-1,28 (m, 7H), 1,32-1,44 (m, 9H), 1,45-1,72 (m, 3H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,89-2,04 (m, 1H), 2,24-2,37 (m, 1H), 2,57-2,80 (m, 2H), 3,60 (d,  $J=19,6$ , 1H), 3,68-3,92 (m, 7H), 4,18-4,31 (m, 1H), 6,07-6,14 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,05-7,14 (m, 3H), 7,27-7,40 (m, 6H).

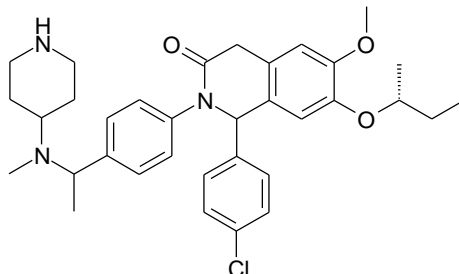
Приклад 62: N-(1-{4-[7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-піперидин-4-ілацетамід.



До розчину проміжного продукту 61.1 (20 мг, 0,030 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ послідовно додавали ацетилхлорид (0,003 мл, 0,045 ммоль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,013 мл, 0,090 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриманий залишок розчиняли у ДХМ (0,5 мл), потім при КТ додавали ТФК (0,023 мл, 0,300 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвилин, потім випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 11,6 мг, 0,016 ммоль, 54 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,93$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  604,5  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР

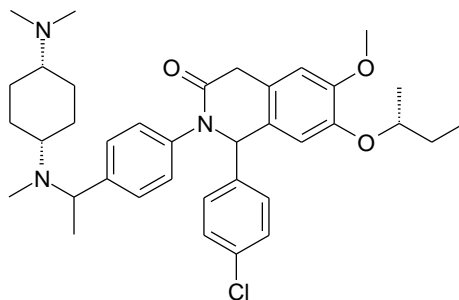
(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 0,85-0,96 (m, 3H), 1,12-1,24 (m, 4H), 1,49-1,68 (m, 5H), 1,68-1,78 (m, 1H), 2,78-3,02 (m, 4H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,33-3,46 (m, 1H), 3,62 (d,  $J=19,7$ , 1H), 3,78 (s, 3H), 3,81-3,90 (m, 1H), 4,15-4,26 (m, 1H), 4,93-5,02 (m, 1H), 6,02 (br. s., 1H), 6,84 (s, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 4H).

- 5      Приклад 63: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[1-(метил-піперидин-4-іламіно)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



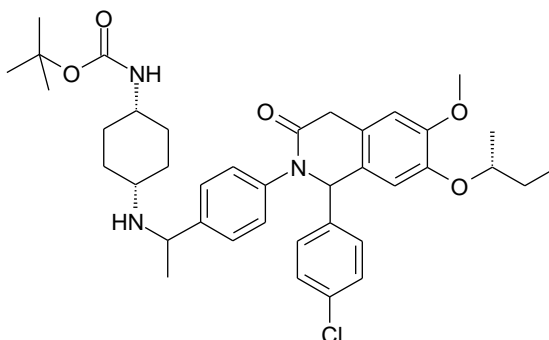
- 10      До розчину проміжного продукту 61.1 (25 мг, 0,038 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ послідовно додавали АсОН (0,006 мл, 0,113 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,008 мл, 0,113 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (24,0 мг, 0,113 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману жовту спінену речовину розчиняли у ДХМ (0,5
- 15      мл) та при КТ додавали ТФК (0,059 мл, 0,760 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 20 хвил., потім випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 22 мг, 0,038 ммоль, кількісний вихід) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $A_{Ret}=1,66$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  576,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 0,85-0,96 (m, 3H), 1,12-1,30 (m, 4H), 1,47-1,69 (m, 5H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,71-2,86 (m, 1H), 2,88-3,06 (m, 1H), 3,06-3,17 (m, 1H), 3,64 (d,  $J=20,1$ , 1H), 3,74 (s, 3H), 3,83-3,98 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 4,61-4,87 (m, 1H), 6,12-6,23 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,03-7,13 (m, 1H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,51-7,63 (m, 2H).

- 20      Приклад 64: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[1-(цис-4-диметиламіно-циклогексил)-метиламіно]-етил}-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.
- 25



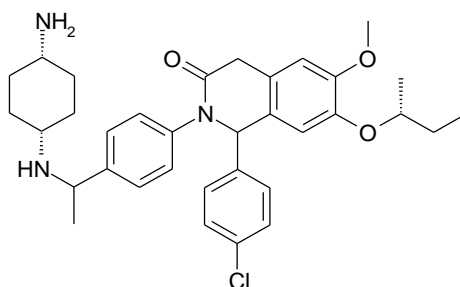
- 30      Шукану сполуку (сіль з ТФК, 17,4 мг, 0,024 ммоль, 54 %) отримували у вигляді безбарвної твердої речовини метилюванням проміжного продукту 64.2 (сіль з ТФК, 30 мг, 0,043 ммоль) формальдегідом (37 % у воді, 0,013 мл, 0,17 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 63. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $A_{Ret}=1,71$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  618,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 0,87-1,01 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,12-1,27 (m, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,46-2,44 (m, 13H), 2,57-2,73 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 3,80 (d,  $J=20,1$ , 1H), 3,87 (s, 3H), 4,08 (d,  $J=20,5$ , 1H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,68-4,82 (m, 1H), 6,05-6,10 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,36 (m, 6H), 7,51-7,59 (m, 2H).

- 35      Проміжний продукт 64.1: Трет-бутиловий ефір [4-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етиламіно)-цис-циклогексил]-карбамінової кислоти.
- 40



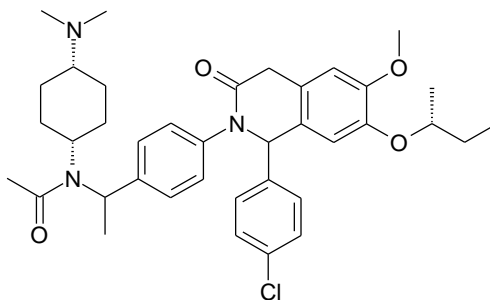
Шукану сполуку (137 мг, 0,20 ммоль, 97 %) отримували у вигляді жовтої смолоподібної речовини з проміжного продукту 55.2 (100 мг, 0,21 ммоль) та трет-бутилового ефіру (4-аміноциклогексил)-карбамінової кислоти (135 мг, 0,63 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 61.1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7М NH<sub>3</sub> у MeOH 95:5 → 100 % ТБМЕ, який містить 5 % 7М NH<sub>3</sub> у MeOH). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,16 (гептан/ДХМ/ТБМЕ, який містить 5 % 7М NH<sub>3</sub> у MeOH 1:1:2); ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=2,20 хвил.; РХ-МС: m/z 676,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,82-0,92 (m, 3H), 1,13-1,22 (m, 3H), 1,31-1,70 (m, 22H), 2,28-2,37 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,60 (d, J=19,8, 1H), 3,71-3,80 (m, 4H), 3,85 (dd, J=19,7, 3,3, 1H), 4,19-4,31 (m, 1H), 6,07-6,12 (m, 1H), 6,55-6,62 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,06-7,13 (m, 3H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 4H).

Проміжний продукт 64.2: 2-{4-[1-(цис-4-Аміноциклогексиламіно)-етил]-феніл}-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (сіль з ТФК, 50 мг, 0,072 ммоль, 49 %) отримували у вигляді безбарвної твердої речовини шляхом відщеплення захисної групи Boc від проміжного продукту 64.1 (100 мг, 0,15 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 61. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=1,68 хвил.; РХ-МС: m/z 576,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 0,89-1,00 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,14-1,25 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,48-1,75 (m, 5H), 1,76-2,06 (m, 8H), 2,98-3,09 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 1H), 3,79 (d, J=20,5, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (d, J=20,5, 1H), 4,17-4,29 (m, 1H), 4,55-4,64 (m, 1H), 6,06 (br. s., 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,49-7,55 (m, 2H).

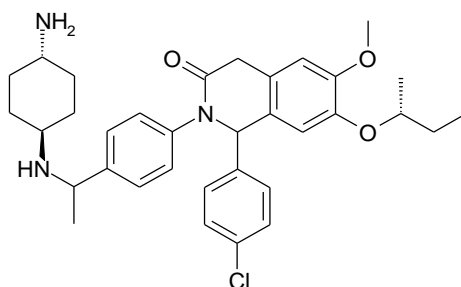
Приклад 65: N-(1-{4-[7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-(цис-4-диметиламіноциклогексил)-ацетамід.



До розчину проміжного продукту 64.1 (35 мг, 0,052 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ послідовно

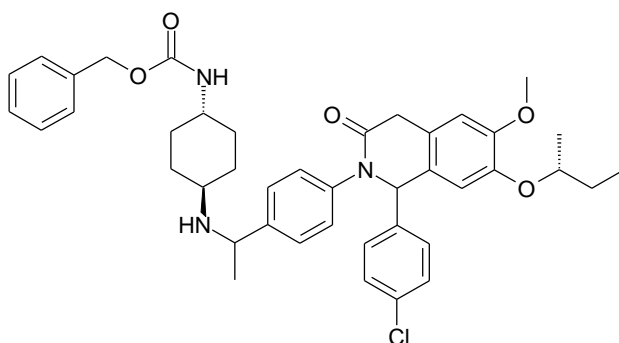
додавали ацетилхлорид (0,006 мл, 0,078 ммоль) та Et<sub>3</sub>N (0,022 мл, 0,155 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману жовту спінену речовину розчиняли у ДХМ (0,5 мл) та ТФК (0,08 мл, 1,0 ммоль) додавали. Суміш перемішували при КТ впродовж 1 години, потім випарювали досуха. Отриману коричневу смолу розчиняли у ДХМ (0,7 мл) та при КТ послідовно додавали AcOH (0,009 мл, 0,155 ммоль), формальдегід 37 % у воді (0,012 мл, 0,155 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (32,9 мг, 0,155 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 16,8 мг, 0,022 ммоль, 42 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,99$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  646,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 66: 2-[4-[1-(транс-4-Аміноциклогексиламіно)-етил]-феніл]-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Розчин проміжного продукту 66.1 (40 мг, 0,056 ммоль) у EtOH (1 мл) відкачували у вакуумі та посудину заповнювали аргоном (2×). При КТ додавали форміат амонію (5,3 мг, 0,084 ммоль) та Pd/C (3,0 мг, 0,003 ммоль) та суспензію енергійно перемішували впродовж 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, каталізатор промивали за допомогою ДХМ та фільтрат випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 12,6 мг, 0,018 ммоль, 32 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,73$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  576,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 0,88-1,01 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,13-1,27 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,33-1,78 (m, 9H), 2,09-2,23 (m, 3H), 2,28-2,38 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H), 3,07-3,18 (m, 1H), 3,79 (d, J=20,3, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,09 (d, J=20,3, 1H), 4,18-4,31 (m, 1H), 4,52-4,63 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,48-7,55 (m, 2H).

Проміжний продукт 66.1: Бензиловий ефір [4-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етиламіно)-транс-циклогексил]-карбамінової кислоти.

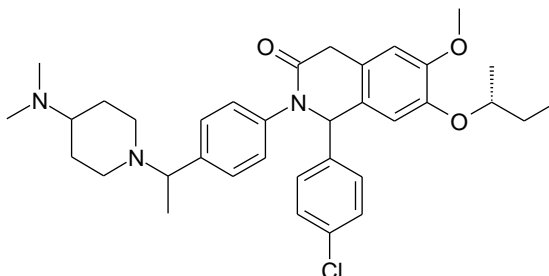


Шукану сполуку (232 мг, 0,29 ммоль, 70 %) отримували у вигляді жовтої смолоподібної речовини з проміжного продукту 55.2 (200 мг, 0,42 ммоль) та бензинового ефіру транс-(4-аміноциклогексил)-карбамінової кислоти (312 мг, 1,26 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 61.1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7М NH<sub>3</sub> у MeOH 95:5 → 100 % ТБМЕ, який містить 5 % 7М NH<sub>3</sub> у MeOH). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,10 (гептан/ДХМ/ТБМЕ, який містить 5 % 7М NH<sub>3</sub> у MeOH 1:1:2);

ВЕРХ:  $\lambda_{\text{Ret}}=2,24$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  710,4  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,80-0,93 (m, 3H), 1,09-1,20 (m, 3H), 1,43-2,10 (m, 12H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,60 (d,  $J=19,6$ , 1H), 3,74 (s, 3H), 3,78-3,90 (m, 2H), 4,17-4,32 (m, 1H), 4,95 – 5,01 (m, 2H), 6,10 (br. s., 1H), 6,86 (s, 1H), 7,03-7,14 (m, 4H), 7,25-7,41 (m, 11H).

5      Приклад 67: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[1-(4-диметиламіно-піперидин-1-іл)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



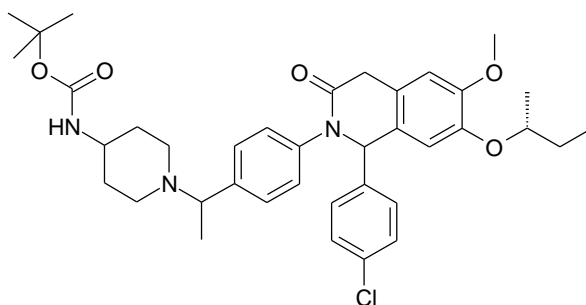
10      До розчину проміжного продукту 67.2 (20 мг, 0,030 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ послідовно додавали  $\text{AcOH}$  (0,005 мл, 0,089 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,007 мл, 0,089 ммоль) та  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (18,81 мг, 0,089 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою

15      препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 7,5 мг, 0,011 ммоль, 36 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $\lambda_{\text{Ret}}=1,70$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  590,3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0,89-1,01 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,14-1,26 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,49-1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,80 (m, 3H), 1,96-2,17 (m, 2H), 2,28-2,45 (m, 2H), 2,84-3,07 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 3,38-3,48 (m, 1H),

20      3,51-3,61 (m, 1H), 3,79 (d,  $J=20,3$ , 1H), 3,83-3,95 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (d,  $J=20,3$ , 1H), 4,18-4,31 (m, 1H), 4,48-4,59 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,50-7,58 (m, 2H).

Проміжний продукт 67.1: Трет-бутиловий ефір [1-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-піперидин-4-іл]-карбамінової

25      кислоти.

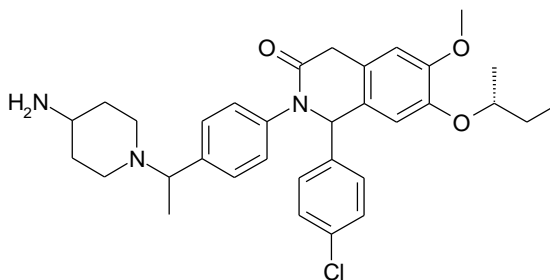


30      Шукану сполуку (230 мг, 0,35 ммоль, 83 %) отримували у вигляді жовтої смолоподібної речовини з проміжного продукту 55.2 (200 мг, 0,42 ммоль) та трет-бутилового ефіру піперидин-4-ілкарбамінової кислоти (251 мг, 1,26 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 61.1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7M  $\text{NH}_3$  у MeOH 95:5  $\rightarrow$  100 % ТБМЕ, який містить 5 % 7M  $\text{NH}_3$  у MeOH). ТШХ:  $R_f=0,29$  (гептан/ДХМ/ТБМЕ, який містить 5 % 7M  $\text{NH}_3$  у MeOH 1:1:2); ВЕРХ:  $\lambda_{\text{Ret}}=2,15$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  662,4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,83-0,96 (m, 3H), 1,13-1,22 (m, 3H), 1,33-1,40 (m, 9H), 1,45-1,96 (m, 8H), 2,26-2,42 (m, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,81-3,00 (m, 2H), 3,06-3,20 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,60 (d,  $J=19,8$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,84 (dd,  $J=19,7$ , 3,8, 1H), 4,18-4,34 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 6,06-6,15 (m, 1H), 6,67-6,78 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,20-

35      7,29 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 4H).

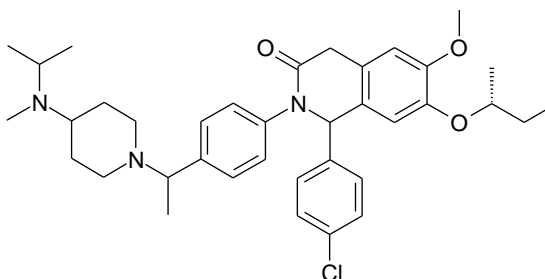
40      Проміжний продукт 67.2: 2-{4-[1-(4-Амінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл}-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.





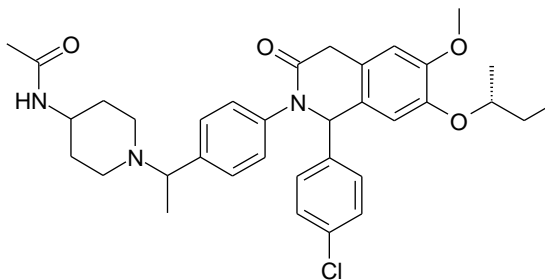
Шукану сполуку (сіль з ТФК, 25,3 мг, 0,037 ммоль, 59 %) отримували у вигляді безбарвної твердої речовини з проміжного продукту 67.1 (41,7 мг, 0,063 ммоль) шляхом обробки за допомогою ТФК аналогічно одержанню у прикладі 61. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,70$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  562,6  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0,88-1,01 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,13-1,26 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,51-1,81 (m, 5H), 1,83-2,07 (m, 2H), 2,16-2,34 (m, 2H), 2,80-3,12 (m, 2H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,79 (d,  $J=20,3$ , 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,08 (d,  $J=20,1$ , 1H), 4,18-4,30 (m, 1H), 4,43-4,59 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,48-7,57 (m, 2H).

Приклад 68: 7-((R)-Втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-{1-[4-(ізопропіл-метил-аміно)-піперидин-1-іл]-етил}-феніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (сіль з ТФК, 15,3 мг, 0,021 ммоль, 43 %) отримували з проміжного продукту 67.2 (27 мг, 0,048 ммоль) після двох послідовних процедур відновного амінування з використанням ацетону та формальдегіду відповідно аналогічно одержанню у прикладі 53. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,71$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  618,6  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0,89-1,01 (2t,  $J=7,5$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,15-1,26 (2d,  $J=6,1$ , 3H, суміш діастереоізомерів), 1,29-1,43 (m, 6H), 1,49-1,80 (m, 5H), 1,95-2,20 (m, 2H), 2,23-2,49 (m, 2H), 2,80-3,06 (m, 2H), 3,22-3,37 (m, 3H), 3,45-3,65 (m, 2H), 3,78 (d,  $J=20,5$ , 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (d,  $J=20,1$ , 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,39-4,55 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,49-7,58 (m, 2H).

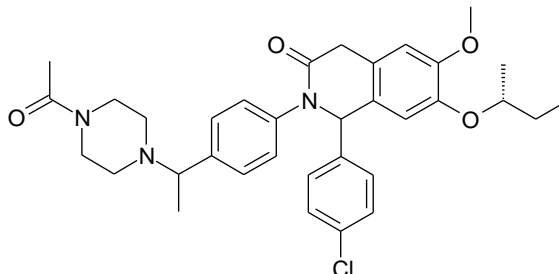
Приклад 69: N-[1-(1-{4-[7-((R)-Втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-етил)-піперидин-4-іл]-ацетамід.



До розчину проміжного продукту 67.2 (24 мг, 0,043 ммоль) у  $\text{MeCN}$  (0,5 мл) при КТ послідовно додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,018 мл, 0,13 ммоль) та ацетилхлорид (0,005 мл, 0,064 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім відразу очищували за допомогою

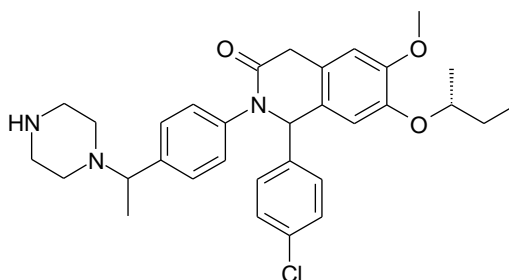
препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 3,2 мг, 0,004 ммоль, 10 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,88$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  604,5  $[M+H]^+$ .

5      Приклад 70: 2-{4-[1-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



10      До розчину проміжного продукту 70.1 (сіль з ТФК, 15,4 мг, 0,023 ммоль) у MeCN (0,5 мл) при КТ послідовно додавали Et<sub>3</sub>N (0,013 мл, 0,093 ммоль) та ацетилхлорид (0,003 мл, 0,035 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 7,6 мг, 0,011 ммоль, 46 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,90$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  590,4  $[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 0,88-1,02 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,12-1,27 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,48-1,74 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,81-3,40 (m, 8H), 3,79 (d, J=20,3, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (d, J=20,3, 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,48-7,54 (m, 2H).

15      Проміжний продукт 70.1: 7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(1-піперазин-1-ілетил)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

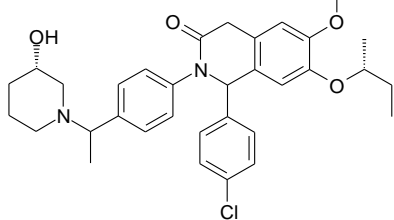
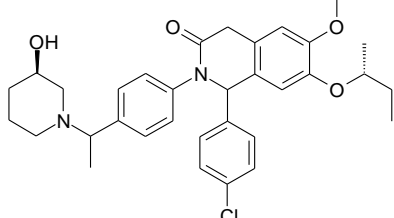
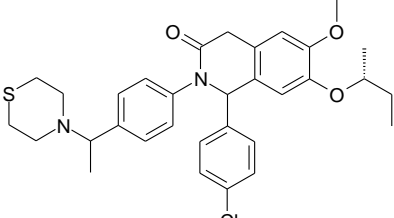
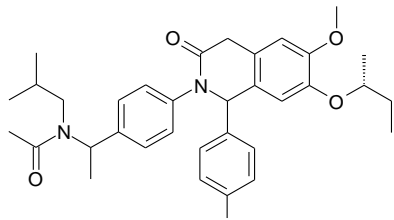
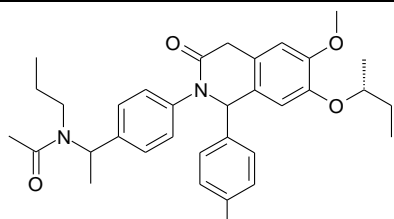
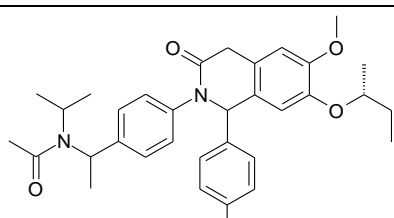
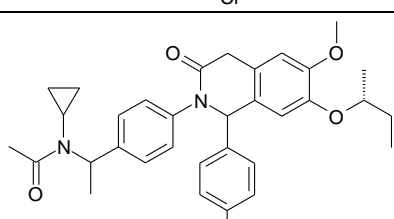


25      Шукану сполуку (сіль з ТФК, 18,9 мг, 0,029 ммоль, 45 %) отримували у вигляді безбарвної твердої речовини з проміжного продукту 55.2 (30 мг, 0,063 ммоль) та трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти (35,1 мг, 0,188 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 61. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,71$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  548,2  $[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 0,87-1,01 (2t, J=7,5, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,13-1,27 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,46-1,54 (m, 3H), 1,54-1,78 (m, 2H), 2,79-3,06 (m, 4H), 3,24-3,38 (m, 4H), 3,76 (d, J=20,3, 1H), 3,82-3,92 (m, 4H), 4,05 (d, J=20,1, 1H), 4,19-4,30 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H).

Приклад 71.

30      Сполуки 71аа-71са отримували з проміжного продукту 55.2 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) або проміжного продукту 58.1 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) аналогічно одержанню у прикладах 55-70.

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
71aa		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(1-диметиламіноетил)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,97$ ; РХ-МС: $m/z$ 507,3 $[M+H]^+$ .
71ab		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-етил]-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,88$ ; РХ-МС: $m/z$ 563,3 $[M+H]^+$ .
71ac		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[1-(2-диметиламіноетиламіно)-етил]-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,72$ ; РХ-МС: $m/z$ 550,5 $[M+H]^+$ .
71ad		2-[4-[1-(1-ацетилпіперидин-4-іламіно)-етил]-феніл]-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,88$ ; РХ-МС: $m/z$ 604,7 $[M+H]^+$ .
71ae		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[1-((R)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-етил]-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,88$ ; РХ-МС: $m/z$ 549,5 $[M+H]^+$ .
71af		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[1-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-етил]-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,88$ ; РХ-МС: $m/z$ 549,4 $[M+H]^+$ .
71ag		1-(1-[4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл]-етил)-піперидин-4-карбонової кислоти амід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,87$ ; РХ-МС: $m/z$ 590,4 $[M+H]^+$ .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
71ah		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[1-((S)-3-гідроксипіперидин-1-іл)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,90$ ; РХ-МС: m/z 563,4 [M+H] <sup>+</sup> .
71ai		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[1-((R)-3-гідроксипіперидин-1-іл)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,91$ ; РХ-МС: m/z 563,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71aj		7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(1-тіоморфолін-4-ілетил)-феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,99$ ; РХ-МС: m/z 565,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71ak		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-ізобутилацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,83$ ; РХ-МС: m/z 577,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71al		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-пропілацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,71$ ; РХ-МС: m/z 563,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71am		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-ізопропілацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,71$ ; РХ-МС: m/z 563,4 [M+H] <sup>+</sup> .
71an		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-циклопропілацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,69$ ; РХ-МС: m/z 561,4 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
71ao		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-циклогексилметилацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,13$ ; РХ-МС: m/z 617,5 [M+H] <sup>+</sup> .
71ap		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-циклопентилацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,90$ ; РХ-МС: m/z 589,4 [M+H] <sup>+</sup> .
71aq		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-циклогексилацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,02$ ; РХ-МС: m/z 603,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71ar		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-циклопропілметилацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,75$ ; РХ-МС: m/z 575,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71as		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-циклопентилметилацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,03$ ; РХ-МС: m/z 603,6 [M+H] <sup>+</sup> .
71at		N-бензил-N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-ацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,87$ ; РХ-МС: m/z 611,5 [M+H] <sup>+</sup> .
71au		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-циклобутилацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,81$ ; РХ-МС: m/z 575,3 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
71av		(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід 1-метилпіперидин-4-карбонової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,00$ ; РХ-МС: m/z 632,7 [M+H] <sup>+</sup> .
71aw		(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід 1-метилпіперидин-3-карбонової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,05$ ; РХ-МС: m/z 632,7 [M+H] <sup>+</sup> .
71ax		(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід (1S, 3R)-3-аміноциклопентанкарбонової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,08$ ; РХ-МС: m/z 618,7 [M+H] <sup>+</sup> .
71ay		(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід (1R, 3R)-3-аміноциклопентанкарбонової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,02$ ; РХ-МС: m/z 618,7 [M+H] <sup>+</sup> .
71az		(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід піролідин-3-карбонової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,01$ ; РХ-МС: m/z 604,6 [M+H] <sup>+</sup> .
71ba		(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід цис-4-аміноциклогексанкарбонової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,08$ ; РХ-МС: m/z 632,5 [M+H] <sup>+</sup> .
71bb		(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід транс-4-аміноциклогексанкарбонової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,03$ ; РХ-МС: m/z 632,5 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
71bc <sup>(1)</sup>		(1-(4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-етил)-етиламід тран-4-диметиламіноциклогексан-карбонової кислоти. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,07$ ; PX-МС: $m/z$ 660,7 $[M+H]^+$ .
71bd		(1-(4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-етил)-етиламід (1R, 3R)-3-диметиламіноциклопентан-карбонової кислоти. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,05$ ; PX-МС: $m/z$ 645,3 $[M+H]^+$ .
71be		(1-(4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-етил)-етиламід 1-метилпіролідин-3-карбонової кислоти. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,04$ ; PX-МС: $m/z$ 618,5 $[M+H]^+$ .
71bf		(1-(4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-етил)-етиламід цис-4-диметиламіноциклогексан-карбонової кислоти. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,12$ ; PX-МС: $m/z$ 660,7 $[M+H]^+$ .
71bg		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-[1-((S)-піперидин-3-іламіно)-етил]-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,70$ ; PX-МС: $m/z$ 562,2 $[M+H]^+$ .
71bh		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-[1-((R)-піперидин-3-іламіно)-етил]-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,71$ ; PX-МС: $m/z$ 562,3 $[M+H]^+$ .
71bi		N-((S)-1-(4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-етил)-N-(R)-піперидин-3-ілацетамід. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,93$ ; PX-МС: $m/z$ 604,4 $[M+H]^+$ .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
71bj		N-((R)-1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-(R)-піперидин-3-ілацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,02$ ; РХ-МС: m/z 604,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71bk		N-((S)-1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-(S)-піперидин-3-ілацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,02$ ; РХ-МС: m/z 604,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71bl		N-((R)-1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-(S)-піперидин-3-ілацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,92$ ; РХ-МС: m/z 604,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71bm		N-(2-аміноетил)-N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-ацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,92$ ; РХ-МС: m/z 564,5 [M+H] <sup>+</sup> .
71bn		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-(2-диметиламіноетил)-ацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,94$ ; РХ-МС: m/z 592,4 [M+H] <sup>+</sup> .
71bo		N-(3-амінопропіл)-N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-ацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,93$ ; РХ-МС: m/z 578,4 [M+H] <sup>+</sup> .
71bp		N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-(3-диметиламінопропіл)-ацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,96$ ; РХ-МС: m/z 606,4 [M+H] <sup>+</sup> .

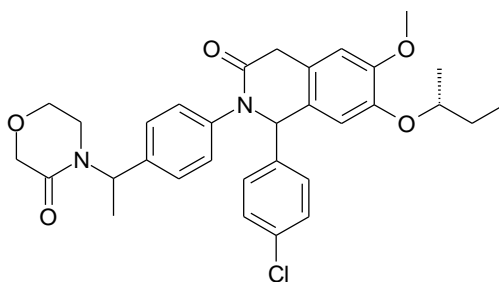


№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
71bq		7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[1-(етилпіперидин-4-іламіно)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^A=1,68$ ; РХ-МС: m/z 590,5 [M+H] <sup>+</sup> .
71br		2-{4-[1-((S)-3-амінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл}-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^A=1,72$ ; РХ-МС: m/z 562,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71bs		2-{4-[1-((R)-3-амінопіролідін-1-іл)-етил]-феніл}-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^A=1,73$ ; РХ-МС: m/z 548,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71bt		2-{4-[1-((S)-3-амінопіролідін-1-іл)-етил]-феніл}-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^A=1,71$ ; РХ-МС: m/z 548,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71bu		N-[(S)-1-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-піперидин-3-іл]-ацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^A=1,90$ ; РХ-МС: m/z 604,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71bv		N-[(R)-1-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-піролідін-3-іл]-ацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^A=1,88$ ; РХ-МС: m/z 590,3 [M+H] <sup>+</sup> .
71bw		N-[(S)-1-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-піролідін-3-іл]-ацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^A=1,88$ ; РХ-МС: m/z 590,3 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
71bx		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-2-{4-[1-((S)-3-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-фенiл}-6-метокси-1,4-дигiдро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,74$ ; РХ-МС: $m/z$ 590,4 $[M+H]^+$ .
71by		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-2-{4-[1-((S)-3-диметиламінопіролідин-1-іл)-етил]-фенiл}-6-метокси-1,4-дигiдро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,77$ ; РХ-МС: $m/z$ 576,4 $[M+H]^+$ .
71bz		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-2-{4-[1-((R)-3-диметиламінопіролідин-1-іл)-етил]-фенiл}-6-метокси-1,4-дигiдро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,72$ ; РХ-МС: $m/z$ 576,5 $[M+H]^+$ .
71ca		7-((R)-втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-2-{4-[1-(4-діетиламінопіперидин-1-іл)-етил]-фенiл}-6-метокси-1,4-дигiдро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,70$ ; РХ-МС: $m/z$ 618,5 $[M+H]^+$ .

- (1) Шукану сполуку (сіль з ТФК, 7,9 мг, 0,01 ммоль, 63 %) отримували у вигляді безбарвної твердої речовини зі сполуки приведеного вище прикладу (сіль з ТФК, 12 мг, 0,016 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 67. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters).

Приклад 72: 7-((R)-Втор-бутоксi)-1-(4-хлорфенiл)-6-метокси-2-{4-[1-(3-оксоморфолін-4-іл)-етил]-фенiл}-1,4-дигiдро-2H-ізохінолін-3-он.



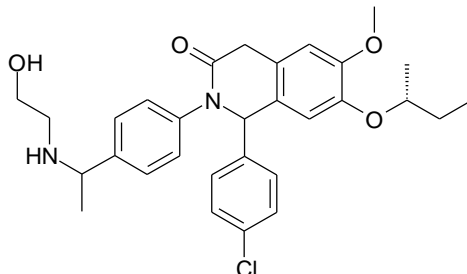
10

15

До розчину проміжного продукту 72.1 (53 мг, 0,10 ммоль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,042 мл, 0,30 ммоль) у ДХМ (1 мл) при КТ додавали хлорацетилхлорид (0,020 мл, 0,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім випарювали досуха. Отриманий залишок розчиняли у EtOH (0,5 мл) та NaOH (35 % у воді, 0,025 мл, 0,22 ммоль) додавали при КТ. Суспензію енергійно перемішували впродовж 2 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (18,9 мг, 0,034 ммоль, 33 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,45$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  563,4  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400

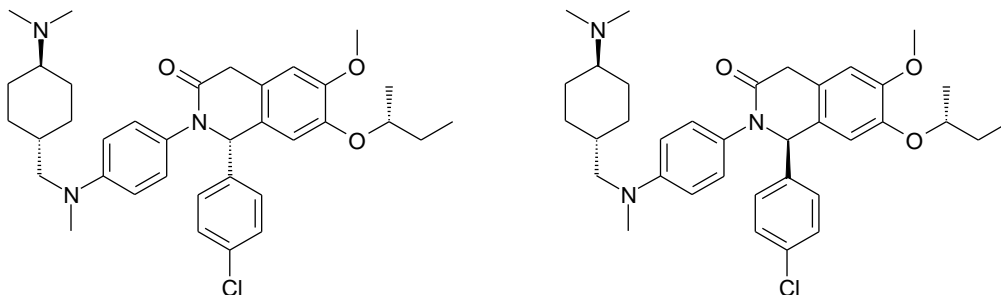
МГц, ДМСО- $d_6$ ): 0,83-0,96 (m, 3H), 1,12-1,25 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,40-1,48 (m, 3H), 1,48-1,72 (m, 2H), 2,75-2,86 (m, 1H), 3,23-3,36 (m, 1H), 3,61 (d, J=19,8, 1H), 3,68-3,93 (m, 5H), 4,10 (s, 2H), 4,18-4,31 (m, 1H), 5,76 (q, J=7,3, 1H), 6,11 (d, J=3,2, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 4H).

- 5 Проміжний продукт 72.1: 7-((R)-Втор-бутоксид)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[1-(2-гідроксиетиламіно)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



- 10 Шукану сполуку (139 мг, 0,27 ммоль, 63 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 55.2 (200 мг, 0,42 ммоль) та етаноламіну (0,076 мл, 1,26 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 61.1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/MeOH 99,5:0,5 → 9:1). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,26 (ДХМ/MeOH 9:1); ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=1,88 хвил.; РХ-МС: m/z 523,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 0,82-0,97 (m, 3H), 1,11-1,25 (2d, J=6,1, 3H, суміш діастереоізомерів), 1,45-1,72 (m, 5H), 2,59-2,75 (m, 1H), 2,81-2,97 (m, 1H), 3,53-3,95 (m, 7H), 4,18-4,32 (m, 1H), 4,33-4,46 (m, 1H), 6,16 (br. s., 1H), 6,87 (s, 1H), 7,10 (d, J=6,6, 1H), 7,23-7,42 (m, 6H), 7,44-7,55 (m, 2H), 8,73-8,91 (m, 1H), 8,94-9,10 (m, 1H).

- 15 Приклад 73a: (S)-7-((R)-Втор-бутоксид)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-диметил-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он та  
20 приклад 73b: (R)-7-((R)-втор-бутоксид)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-диметиламіно-циклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



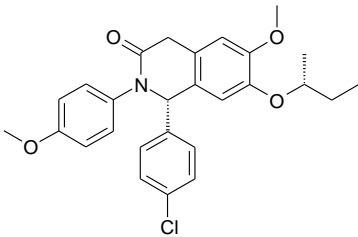
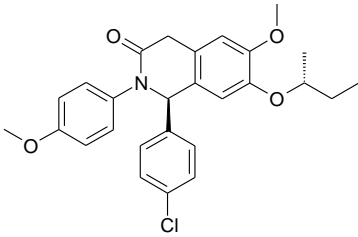
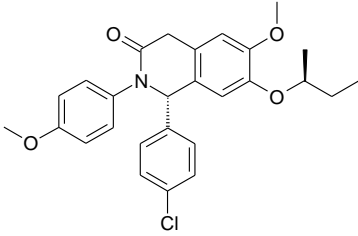
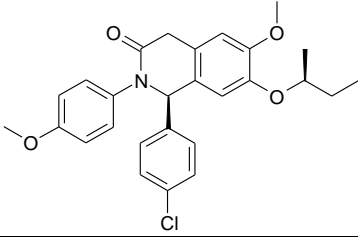
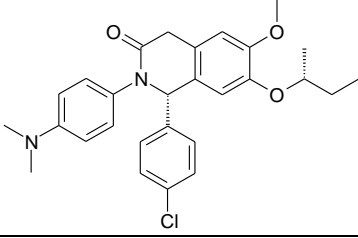
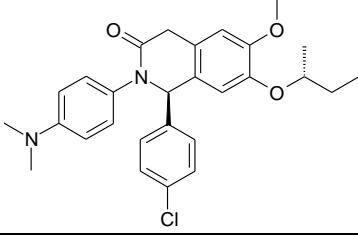
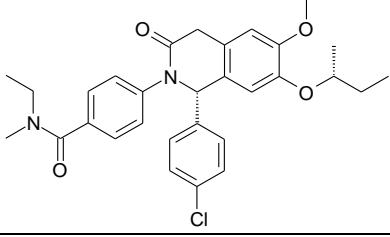
- 25 Шукані сполуки прикладів отримували шляхом хірального розділення рацемічної сполуки прикладу 54bj. Хіральну хроматографію проводили з використанням системи ВЕРХ Gilson з колонкою Chiralpak AD 500×50 мм, 20 мкм при елюванні сумішшю 40 % EtOH+0,1 % діетиламін у н-гептані при швидкості потоку, рівній 60 – 120 мл/хвил.

- 30 Приклад 73a: ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=1,97; РХ-МС: m/z 604,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 0,86 (t, J=7,5, 3H), 0,94-1,06 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,1, 3H), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,43-1,67 (m, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,54 (br. s., 6H), 2,76-2,90 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,11 (d, J=7,0, 2H), 3,56 (d, J=19,8, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,88 (d, J=19,8, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,52-6,59 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,34 (s, 4H).

- 35 Приклад 73b: ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=1,98; РХ-МС: m/z 604,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 0,90 (t, J=7,5, 3H), 0,97-1,07 (m, 2H), 1,11 (d, J=6,0, 3H), 1,30-1,42 (m, 2H), 1,49-1,69 (m, 3H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,66-2,72 (2s, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,89-2,96 (m, 1H), 3,12 (d, J=7,0, 2H), 3,55 (d, J=19,8, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,88 (d, J=19,8, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,53-6,60 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,34 (s, 4H).

- 40 Приклад 74.

Сполуки 74aa-74bb отримували аналогічно одержанню у прикладі 73 з використанням хіральної колонкової хроматографії для розділення відповідної рацемічної суміші.

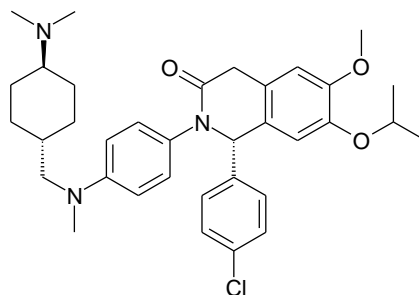
№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
74aa		(S)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $B_{tRet}=2,78$ ; ІАТ-МС: $m/z$ 466,2 $[M+H]^+$ .
74ab		(R)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $B_{tRet}=2,78$ ; ІАТ-МС: $m/z$ 466,2 $[M+H]^+$ .
74ac		(S)-7-((S)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $B_{tRet}=2,78$ ; ІАТ-МС: $m/z$ 466,2 $[M+H]^+$ .
74ad		(R)-7-((S)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $B_{tRet}=2,78$ ; ІАТ-МС: $m/z$ 466,2 $[M+H]^+$ .
74ae		(S)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,03$ хвил.; ІАТ-МС: $m/z$ 480,6 $[M+H]^+$ .
74af		(R)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,03$ хвил.; ІАТ-МС: $m/z$ 480,6 $[M+H]^+$ .
74ag		4-[(S)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-N-етил-N-метилбензамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,47$ ; РХ-МС: $m/z$ 521,4 $[M+H]^+$ .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
74ah		4-[(R)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-N-етил-N-метилбензамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,46$ ; РХ-МС: m/z 521,3 [M+H] <sup>+</sup> .
74ai		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,87$ ; РХ-МС: m/z 465,3 [M+H] <sup>+</sup> .
74aj		(R)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,87$ ; РХ-МС: m/z 465,3 [M+H] <sup>+</sup> .
74ak		(S)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопропілметилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,09$ ; РХ-МС: m/z 519,4 [M+H] <sup>+</sup> .
74al		(R)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопропілметилметиламіно)феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,09$ ; РХ-МС: m/z 519,4 [M+H] <sup>+</sup> .
74am		(S)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(2-оксазетидин-1-іл)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,49$ ; РХ-МС: m/z 505,4 [M+H] <sup>+</sup> .
74an		(R)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(2-оксазетидин-1-іл)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,49$ ; РХ-МС: m/z 505,5 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
74ao		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,94$ ; РХ-МС: m/z 477,3 [M+H] <sup>+</sup> .
74ap		(R)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=1,94$ ; РХ-МС: m/z 477,3 [M+H] <sup>+</sup> .
74aq		(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилпіридин-4-ілметил-аміно)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,05$ ; РХ-МС: m/z 556,2 [M+H] <sup>+</sup> .
74ar		(R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилпіридин-4-ілметил-аміно)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,06$ ; РХ-МС: m/z 556,2 [M+H] <sup>+</sup> .
74as		N-((S)-1-{4-[(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-етилацетамід. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,57$ ; РХ-МС: m/z 549,6 [M+H] <sup>+</sup> .
74at		N-((R)-1-{4-[(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-етилацетамід. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,57$ ; РХ-МС: m/z 549,4 [M+H] <sup>+</sup> .
74au		N-((S)-1-{4-[(R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-етилацетамід. ВЕРХ: $A_{t_{Ret}}=2,58$ ; РХ-МС: m/z 549,5 [M+H] <sup>+</sup> .

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
74av		N-((R)-1-{4-[(R)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-етилацетамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,58$ ; РХ-МС: m/z 549,6 [M+H] <sup>+</sup> .
74aw		N-{4-[(S)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-пропіонамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,22$ ; РХ-МС: m/z 632,6 [M+H] <sup>+</sup> .
74ax		N-{4-[(R)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-пропіонамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,22$ ; РХ-МС: m/z 632,7 [M+H] <sup>+</sup> .
74ay		(S)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(S)-1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,72$ ; РХ-МС: m/z 590,7 [M+H] <sup>+</sup> .
74az		(S)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(R)-1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,73$ ; РХ-МС: m/z 590,7 [M+H] <sup>+</sup> .
74ba		(R)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(S)-1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,70$ ; РХ-МС: m/z 590,7 [M+H] <sup>+</sup> .
74bb		(R)-7-((R)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(R)-1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,72$ ; РХ-МС: m/z 590,7 [M+H] <sup>+</sup> .

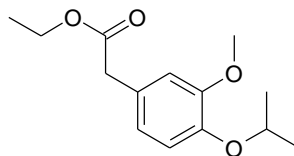
Приклад 75: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



5

В герметизуєму колбу для проведення реакції поміщали проміжний продукт 75.6 (30 мг, 0,087 ммоль),  $\text{CuI}$  (3,3 мг, 0,017 ммоль), (+/-)-транс-1,2-діаміноциклогексан (0,002 мл, 0,017 ммоль) та  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (36,8 мг, 0,17 ммоль), потім відкачували у вакуумі та заповнювали аргоном (3×). Додавали розчин проміжного продукту 75.8 (48,4 мг, 0,13 ммоль) в безводному діоксані (0,5 мл), колбу для проведення реакції герметизували та завись нагрівали при 110 °C та перемішували впродовж 14 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 25 мг, 0,036 ммоль, 40 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,83$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  590,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,96-1,10 (m, 2H), 1,19 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,24 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,30-1,46 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,71 (2s, 6H), 2,89 (s, 3H), 3,03-3,19 (m, 3H), 3,57 (d,  $J=19,8$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,90 (d,  $J=19,8$ , 1H), 4,39-4,51 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,54-6,63 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87-6,95 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 9,22-9,37 (m, 1H).

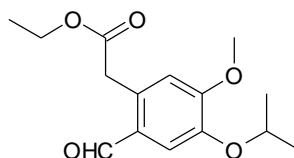
Проміжний продукт 75.1: Етиловий ефір (4-ізопропокси-3-метоксифеніл)-оцтової кислоти.



25

Суміш етилового ефіру етил-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-оцтової кислоти (11,22 г, 53,4 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22,13 г, 160 ммоль) у ДМФА (100 мл) нагрівали при 60 °C. Додавали 2-йодпропан (9,06 мл, 91 ммоль) та суміш енергійно перемішували при 60 °C впродовж 5 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили за допомогою  $\text{AcOEt}$  та промивали водою. Водну фазу відділяли та додатково екстрагували за допомогою  $\text{AcOEt}$ . Об'єднані органічні фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елюювання у градієнтному режимі, гептан/ $\text{AcOEt}$  98:2 → 3:1) та отримували шукану сполуку (11,94 г, 47,3 ммоль, 89 %) у вигляді безбарвного масла. ТШХ:  $R_F=0,44$  (гептан/ $\text{AcOEt}$  7:3); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,14$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  253,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,28 (t,  $J=7,1$ , 3H), 1,38 (d,  $J=6,1$ , 6H), 3,56 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (q,  $J=7,1$ , 2H), 4,50 (h,  $J=6,1$ , 1H), 6,77-6,89 (m, 3H).

Проміжний продукт 75.2: Етиловий ефір (2-форміл-4-ізопропокси-5-метоксифеніл)-оцтової кислоти.

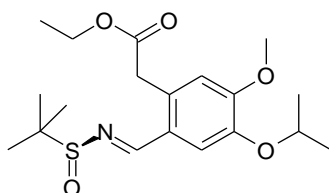


До розчину проміжного продукту 75.1 (11,94 г, 47,3 ммоль) та дихлорметоксиметану (8,56



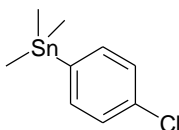
мл, 95 ммоль) в ДХМ (350 мл) впродовж 45 хвил. при 0 °С (баня з льодом) повільно додавали SnCl<sub>4</sub> (1М розчин в ДХМ, 95 мл, 95 ммоль). Після додавання реакційну суміш додатково перемішували при 0 °С впродовж 45 хвил., потім виливали у воду та екстрагували за допомогою ДХМ (2×). Органічну фазу промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, гептан/АсОЕт 95:5 → 1:1) та отримували шукану сполуку (11,13 г, 39,7 ммоль, 84 %) у вигляді жовтого масла, яке кристалізувалося при витриманні з одержанням майже білої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,50 (гептан/АсОЕт 1:1); ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=1,93 хвил.; РХ-МС: m/z 281,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,18 (t, J=7,1, 3H) 1,28 (d, J=6,1, 6H) 3,84 (s, 3H) 4,01 (s, 2H) 4,07 (q, J=7,1, 2H) 4,56-4,68 (m, 1H) 7,03 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 9,93 (s, 1H).

Проміжний продукт 75.3: Етиловий ефір (4-ізопропокси-5-метокси-2-[(E)-(S)-2-метилпропан-2-сульфініліміно]-метил]-феніл)-оцтової кислоти.



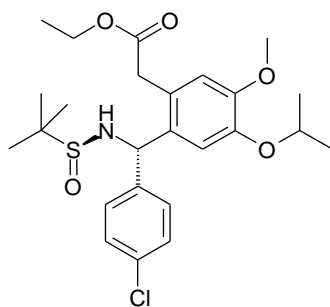
До розчину проміжного продукту 75.2 (9,14 г, 32,6 ммоль) та (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфінамід (5,93 г, 48,9 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0 °С (баня з льодом) додавали Ti(OEt)<sub>4</sub> (27,3 мл, 130 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником, перемішували впродовж 5 год., потім охолоджували до КТ та реакцію зупиняли шляхом обережного додавання води (14,7 мл). Отриманий білий осад фільтрували через шар целіту, осад на фільтрі промивали за допомогою ДХМ та потім фільтрат випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, гептан/АсОЕт 95:5 → 1:1) та отримували шукану сполуку (11,07 г, 28,9 ммоль, 89 %) у вигляді жовтого масла. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,40 (гептан/АсОЕт 1:1); ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=2,35 хвил.; РХ-МС: m/z 384,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,17 (t, J=7,1, 3H) 1,15 (s, 9H) 1,27 (d, J=6,1, 6H) 3,83 (s, 3H) 3,94-4,07 (m, 4H) 4,58-4,66 (m, 1H) 7,04 (s, 1H) 7,50 (s, 1H) 8,49 (s, 1H).

Проміжний продукт 75.4: (4-хлорфеніл)триметилстаннан.



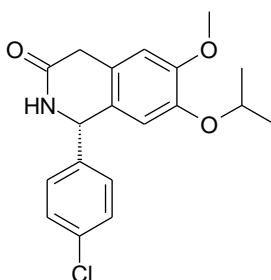
До 1М розчину триметилоловохлориду у ТГФ (92 мл, 92 ммоль) впродовж 40 хвилин при -10 °С повільно додавали 1М розчин 4-хлорфенілмагнійброміду у Et<sub>2</sub>O (92 мл, 92 ммоль), таким чином, щоб температура ніколи не перевищувала 0 °С. Після додавання охолоджуючу баню видаляли та отриману суспензію перемішували при КТ впродовж 1 год. Додавали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl (14 мл), потім воду до повного розчинення осаду. Суміш переносили у ділительну лійку та екстрагували за допомогою Et<sub>2</sub>O (3×). Об'єднані органічні фракції сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у ізократичному режимі циклогексаном) та отримували шукану сполуку (24,47 г, 89 ммоль, 97 %) у вигляді безбарвного масла. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,76 (циклогексан/АсОЕт 95:5); ВЕРХ: A<sub>tRet</sub>=3,25 хвил.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0,31 (s, 9H) 7,32-7,36 (m, 2H) 7,41-7,45 (m, 2H).

Проміжний продукт 75.5: Етиловий ефір {2-[(S)-(4-хлорфеніл)-((S)-2-метилпропан-2-сульфініламіно)-метил]-4-ізопропокси-5-метоксифеніл}-оцтової кислоти.



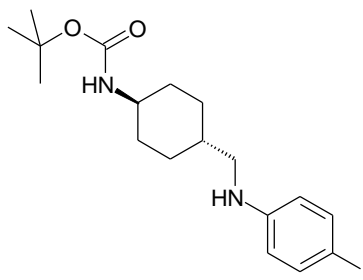
У колбу об'ємом 250 мл поміщали проміжний продукт 75.3 (10,97 г, 28,6 ммоль) та безводний ТГФ (50 мл), потім відкачували та заповнювали аргоном (3×). При КТ послідовно додавали проміжний продукт 75.4 (15,75 г, 57,2 ммоль) та біс(ацетонітрил)(1,5-циклооктадієн)родій(I)тетрафторборат (1,09 г, 2,86 ммоль) та отриману помаранчеву суспензію нагрівали при 60 °С та перемішували впродовж 2 год. При 60 °С додатково додавали біс(ацетонітрил)(1,5-циклооктадієн)родій(I)тетрафторборат (1,09 г, 2,86 ммоль) та суміш додатково перемішували впродовж 4 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили за допомогою AcOEt та промивали водою. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, гептан/AcOEt 95:5 → 3:7) та отримували шукану сполуку (3,96 г, 7,98 ммоль, 28 %) у вигляді коричнюватої смоли. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,29 (гептан/AcOEt 1:1); ВЕРХ:  $\lambda_{\text{Ret}}=2,70$  хвил.; РХ-МС: m/z 496,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,10-1,19 (m, 15H), 1,23 (d, J=5,9, 3H), 3,57 (d, J=16,4, 1H), 3,68 (d, J=16,1, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,93-4,05 (m, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 5,62 (d, J=6,1, 1H), 5,82 (d, J=6,1, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H).

Проміжний продукт 75.6: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



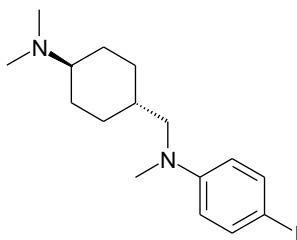
Розчин проміжного продукту 75.5 (3,96 г, 7,98 ммоль) у 1,25М НСІ у MeOH (128 мл) перемішували при КТ впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш випарювали досуха та отриманий залишок розчиняли у MeOH (40 мл). При КТ додавали Et<sub>3</sub>N (5,56 мл, 39,9 ммоль), потім суміш перемішували впродовж 15 хвилин та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ 9:1 → 100 % ТБМЕ) та отримували шукану сполуку (2,51 г, 7,24 ммоль, 91 %, ЕН (енантімерний надлишок) 92 %) у вигляді майже білої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,13 (гептан/ДХМ/ТБМЕ 1:1:2); ВЕРХ:  $\lambda_{\text{Ret}}=2,03$  хвил.; РХ-МС: m/z 346,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,16 (d, J=6,1, 3H), 1,21 (d, J=6,1, 3H), 3,36 (d, J=19,8, 1H), 3,51 (d, J=19,8, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,40 (spt, J=6,1, 1H), 5,55 (d, J=3,4, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H), 8,49 (d, J=3,9, 1H).

Проміжний продукт 75.7: Трет-бутиловий ефір {4-[(4-йодфеніламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.



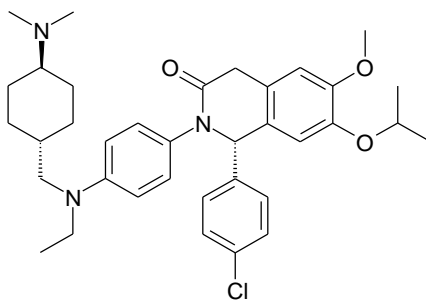
До розчину 4-йодфеніламіну (1 г, 4,57 ммоль) у ДХМ (25 мл) при КТ послідовно додавали АсОН (0,523 мл, 9,13 ммоль), трет-бутиловий ефір (4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (1,14 г, 5,02 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,94 г, 9,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою Et<sub>2</sub>O та послідовно промивали 2М водним розчином HCl та 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, гептан/АсОEt 95:5 → 1:1) та отримували шукану сполуку (1,56 г, 3,62 ммоль, 79 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,72 (гептан/АсОEt 1:1); ВЕРХ:  $t_{Ret}^A$ =2,64 хвил.; РХ-МС: m/z 431,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,87-1,03 (m, 2H), 1,03-1,17 (m, 2H), 1,32-1,48 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,70-1,86 (m, 4H), 2,76-2,86 (m, 2H), 3,08-3,25 (m, 1H), 5,77-5,89 (m, 1H), 6,34-6,46 (m, 2H), 6,59-6,71 (m, 1H), 7,24-7,35 (m, 2H).

Проміжний продукт 75.8: (Транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-(4-йодфеніл)-метиламін.



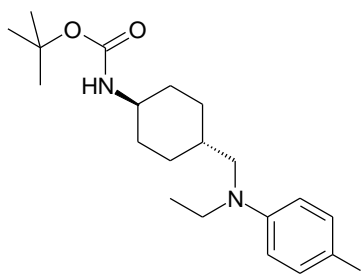
До розчину проміжного продукту 75.7 (200 мг, 0,47 ммоль) у ДХМ (2 мл) при КТ додавали ТФК (1,07 мл, 13,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 45 хвил., потім випарювали досуха. Отриманий залишок розчиняли у ДХМ (5 мл) та при КТ послідовно додавали АсОН (0,221 мл, 3,86 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,289 мл, 3,86 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (818 мг, 3,86 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7М NH<sub>3</sub> у MeOH 95:5 → 100 % ТБМЕ, який містить 5 % 7М NH<sub>3</sub> у MeOH) та отримували шукану сполуку (141 мг, 0,38 ммоль, 83 %) у вигляді світло-жовтого масла. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,32 (гептан/ДХМ/ТБМЕ, який містить 5 % 7М NH<sub>3</sub> у MeOH 1:1:2); ВЕРХ:  $t_{Ret}^A$ =1,42 хвил.; РХ-МС: m/z 373,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,89-1,01 (m, 2H), 1,02-1,14 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,87 (s, 3H), 3,12 (d, J=7,1, 2H), 6,46-6,53 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H).

Приклад 76: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-етиламіно]-феніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



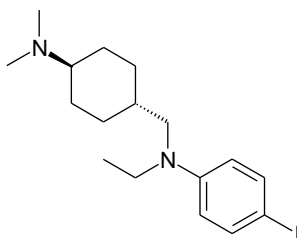
Шукану сполуку (сіль з ТФК, 18,8 мг, 0,026 ммоль, 36 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (25 мг, 0,072 ммоль) та проміжного продукту 76.3 (41,9 мг, 0,108 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,75$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  604,5  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,96-1,11 (m, 5H), 1,20 (d,  $J=5,9$ , 3H), 1,24 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,67-2,74 (2s, 6H), 3,02-3,16 (m, 3H), 3,33 (q,  $J=6,8$ , 2H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,88 (d,  $J=19,8$ , 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,54-6,62 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,33-7,41 (m, 4H).

Проміжний продукт 76.1: Трет-бутиловий ефір (4-[[етил-(4-йодфеніл)аміно]-метил]-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.



До суспензії проміжного продукту 75.7 (100 мг, 0,232 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (64,2 мг, 0,465 ммоль) у ДМФА (1 мл) при КТ додавали йодетан (0,192 мл, 2,33 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при  $60^\circ\text{C}$ , енергійно перемішували впродовж 14 год., потім охолоджували до КТ та виливали в воду. Суміш екстрагували за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x) та об'єднані органічні фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (104 мг, 0,23 ммоль, кількісний вихід) у вигляді коричнюватої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,76$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  459,3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,92-1,14 (m, 7H), 1,37 (s, 9H), 1,45-1,59 (m, 1H), 1,61-1,82 (m, 4H), 3,05 (d,  $J=7,1$ , 2H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,31 (q,  $J=6,8$ , 2H), 6,44-6,55 (m, 2H), 6,60-6,69 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H).

Проміжний продукт 76.2: (Транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-етил-(4-йодфеніл)-амін.

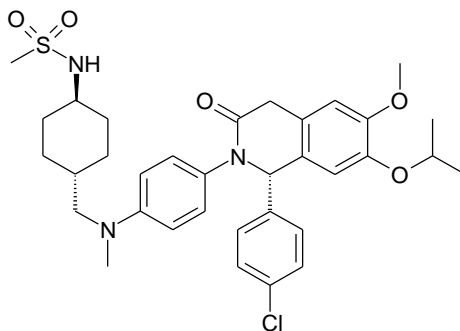


Шукану сполуку (45 мг, 0,116 ммоль, 54 %) отримували у вигляді безбарвного масла з проміжного продукту 76.1 (101 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.8. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елюювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7М  $\text{NH}_3$  у МеОН 9:1 → 100 % ТБМЕ, який містить 5 % 7М  $\text{NH}_3$  у МеОН). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,30$  хвил.; ІАТ-МС:  $m/z$  387,3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,89-1,17 (m, 7H), 1,47-

1,65 (m, 1H), 1,67-1,85 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 3,04 (d, J=7,1, 2H), 3,26-3,39 (m, 3H), 6,44-6,52 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H).

Приклад 77: N-{4-[[4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-метан-сульфонамід.

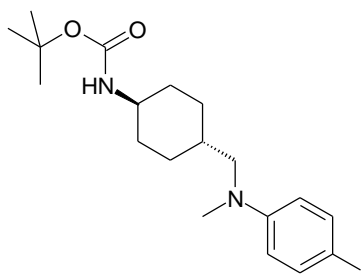
5



До розчину проміжного продукту 77.3 (20 мг, 0,036 ммоль) у MeCN (0,5 мл) при КТ послідовно додавали Et<sub>3</sub>N (0,015 мл, 0,107 ммоль) та метансульфонілхлорид (8,2 мг, 0,071 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 5 мг, 0,007 ммоль, 19 %) у вигляді червонуватої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{Ret}$ =2,15 хвил.; РХ-МС: m/z 640,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,94-1,21 (m, 4H), 1,19 (d, J=5,9, 3H), 1,24 (d, J=6,1, 3H), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 6H), 2,96-3,20 (m, 3H), 3,57 (d, J=19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, J=19,8, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,54-6,62 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,96 (d, J=7,3, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,35 (s, 4H).

Проміжний продукт 77.1: Трет-бутиловий ефір (4-[[4-(іодфеніл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.

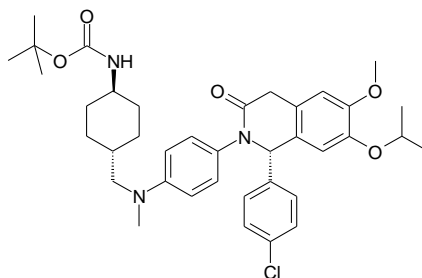
20



До розчину проміжного продукту 75.7 (748 мг, 1,74 ммоль) у ДХМ (15 мл) при КТ послідовно додавали AcOH (0,199 мл, 3,48 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,259 мл, 3,48 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (737 мг, 3,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, гептан/AcOEt 98:2 → 7:3) та отримували шукану сполуку (584 мг, 1,31 ммоль, 76 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,36 (гептан/AcOEt 3:1); ВЕРХ:  $t_{Ret}$ =2,76 хвил.; РХ-МС: m/z 445,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,90-1,13 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,48-1,66 (m, 3H), 1,69-1,81 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,08-3,21 (m, 1H), 3,12 (d, J=7,1, 2H), 6,45-6,54 (m, 2H), 6,68 (d, J=8,1, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H).

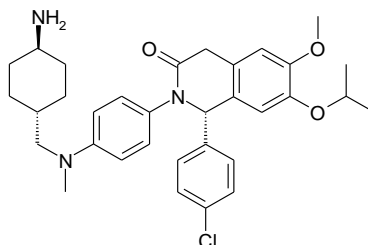
Проміжний продукт 77.2: Трет-бутиловий ефір {4-[[4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.

35



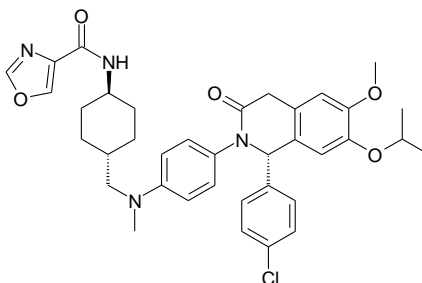
Шукану сполуку (1,03 г, 1,56 ммоль, 69 %) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (780 мг, 2,26 ммоль) та проміжного продукту 77.1 (1,2 г, 2,71 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ 95:5 → 4:6). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,63$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  662,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,91-1,12 (m, 4H), 1,19 (d, J=6,1, 3H), 1,24 (d, J=6,1, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,05-3,21 (m, 3H), 3,57 (d, J=20,1, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, J=20,1, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,52-6,60 (m, 2H), 6,66 (d, J=7,8, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,35 (s, 4H).

Проміжний продукт 77.3: (S)-2-{4-[(Транс-4-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



До розчину проміжного продукту 77.2 (270 мг, 0,41 ммоль) у ДХМ (2 мл) при КТ додавали ТФК (0,942 мл, 12,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хвилин, потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (251 мг, 0,41 ммоль, кількісний вихід) у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,77$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  562,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 0,89-1,00 (m, 2H), 1,19 (d, J=5,9, 3H), 1,21-1,33 (m, 5H), 1,51-1,68 (m, 3H), 1,68-1,78 (m, 2H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,57 (d, J=19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, J=19,6, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,52-6,60 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,36 (s, 4H).

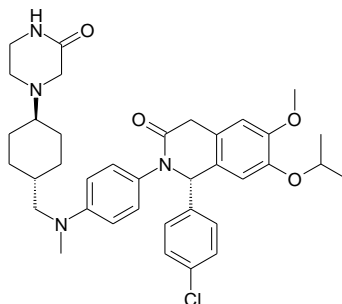
Приклад 78 {4-[(4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-амід: оксазол-4-карбонової кислоти.



До розчину проміжного продукту 77.3 (20 мг, 0,036 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) при КТ послідовно додавали 4-оксазолкарбонову кислоту (4,8 мг, 0,043 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,010 мл, 0,071 ммоль) та ГАТУ (17,6 мг, 0,046 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C та перемішували впродовж 14 год., потім охолоджували до КТ та відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 11 мг,

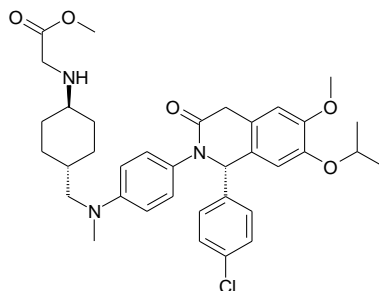
0,014 ммоль, 40 %) у вигляді червонуватої твердої речовини. ВЕРХ:  $\lambda_{\text{Ret}}=2,14$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  657,7  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,99-1,14 (m, 2H), 1,19 (d,  $J=5,9$ , 3H), 1,24 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,27-1,42 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 1H), 1,65-1,82 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,14 (d,  $J=6,6$ , 2H), 3,57 (d,  $J=19,8$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d,  $J=19,8$ , 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,56-6,64 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,96 (d,  $J=8,3$ , 1H), 8,49 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

Приклад 79: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



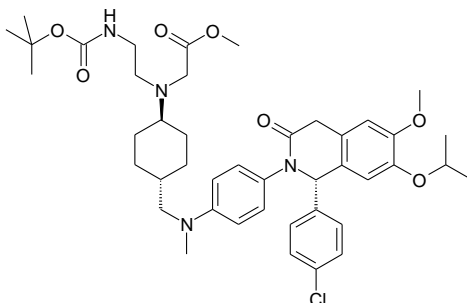
До розчину проміжного продукту 79.2 (49 мг, 0,063 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ додавали ТФК (0,097 мл, 1,261 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 5 год. та випарювали досуха. Отриманий залишок розчиняли у MeOH (0,5 мл), потім додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,088 мл, 0,63 ммоль) та суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. Реакційну суміш відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 19,4 мг, 0,026 ммоль, 41 %) у вигляді майже білої твердої речовини. ВЕРХ:  $\lambda_{\text{Ret}}=1,76$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  645,7  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,90-1,04 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 2H), 1,19 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,24 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,52-1,66 (m, 1H), 1,66-1,83 (m, 4H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 3,04-3,15 (m, 4H), 3,57 (d,  $J=20,1$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d,  $J=19,8$ , 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,52-6,60 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,86-6,94 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,66 (br. s., 1H).

Проміжний продукт 79.1: Метильовий ефір {4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти.



До розчину проміжного продукту 77.3 (100 мг, 0,178 ммоль) у ДХМ (1,5 мл) при КТ послідовно додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,050 мл, 0,356 ммоль) та метил-2-бромацетат (0,018 мл, 0,196 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 6 год., потім додатково додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,050 мл, 0,356 ммоль) та метил-2-бромацетат (0,018 мл, 0,196 ммоль). Суміш додатково перемішували при КТ впродовж 24 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/7М  $\text{NH}_3$  у MeOH 9:1] 95:5 → 100 % ДХМ/7М  $\text{NH}_3$  у MeOH 9:1) та отримували шукану сполуку (75 мг, 0,118 ммоль, 67 %) у вигляді жовтої смолоподібної речовини. ТШХ:  $R_F=0,68$  (ДХМ/7М  $\text{NH}_3$  у MeOH 9:1); ВЕРХ:  $\lambda_{\text{Ret}}=1,85$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  634,7  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,83-1,01 (m, 4H), 1,19 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,24 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,51-1,69 (m, 3H), 1,74-1,86 (m, 2H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,06-3,13 (m, 2H), 3,29-3,35 (m, 2H), 3,57 (d,  $J=19,8$ , 1H), 3,61 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d,  $J=19,8$ , 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 5,92-5,96 (m, 1H), 6,51-6,59 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,35 (s, 4H).

Проміжний продукт 79.2: Метилловий ефір ((2-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-{4-[(4-(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-оцтової кислоти.

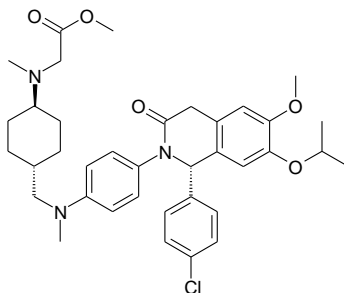


5

До розчину проміжного продукту 79.1 (144 мг, 0,227 ммоль) у ДХМ (2 мл) при КТ послідовно додавали N-Бос-2-аміноацетальдегід (72,3 мг, 0,454 ммоль), AcOH (0,039 мл, 0,681 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (144 мг, 0,681 ммоль). Суспензію перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). Фракції, які містять чисту речовину, об'єднували та концентрували у вакуумі. Отриману водну суміш підлужували шляхом додавання 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою AcOEt. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку (142,6 мг, 0,183 ммоль, 81 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{Ret}$ =2,20 хвил.; РХ-МС: m/z 777,9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,89-0,99 (m, 2H), 1,02-1,12 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,0, 3H), 1,22 (d, J=6,0, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,49-1,74 (m, 6H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,86-2,93 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,87 (d, J=19,8, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,44-6,50 (m, 1H), 6,51-6,58 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,34 (s, 4H).

Приклад 80: Метилловий ефір ((4-[(4-(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил)-метиламіно)-оцтової кислоти.

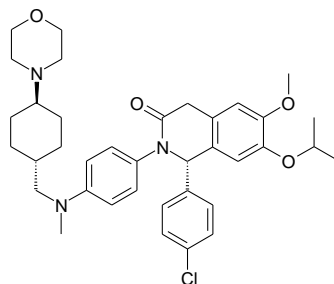
25



До розчину проміжного продукту 79.1 (22 мг, 0,035 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ послідовно додавали AcOH (0,006 мл, 0,10 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,008 мл, 0,10 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (22,1 мг, 0,10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 3 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 4,6 мг, 0,006 ммоль, 17 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{Ret}$ =1,87 хвил.; РХ-МС: m/z 648,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,96-1,11 (m, 2H), 1,19 (d, J=5,9, 3H), 1,24 (d, J=5,9, 3H), 1,36-1,54 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 2H), 2,76 (br. s., 3H), 2,89 (s, 3H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,16-3,27 (m, 1H), 3,57 (d, J=20,1, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,90 (d, J=20,1, 1H), 4,04-4,15 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,54-6,62 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,36 (s, 4H).

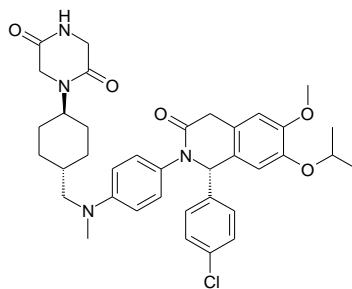
Приклад 81: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[метил-(транс-4-морфолін-4-ілциклогексилметил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.





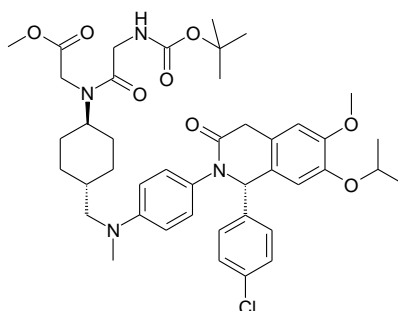
До розчину проміжного продукту 77.3 (20 мг, 0,036 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) при КТ послідовно додавали  $K_2CO_3$  (24,59 мг, 0,178 ммоль) та біс(2-брометилловий) ефір (0,022 мл, 0,178 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 14 год., потім розводили за допомогою  $AcOEt$  та промивали водою. Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 14,3 мг, 0,019 ммоль, 54 %) у вигляді червонуватої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{Ret}=1,86$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  632,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 0,96-1,12 (m, 2H), 1,19 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,24 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,30-1,44 (m, 2H), 1,57-1,72 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,02-3,19 (m, 5H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,57 (d,  $J=20,1$ , 1H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,90 (d,  $J=20,1$ , 1H), 3,95-4,03 (m, 2H), 4,40-4,51 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,54-6,62 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,36 (s, 4H).

Приклад 82: 1-{4-[(4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-піперазин-2,5-діон.



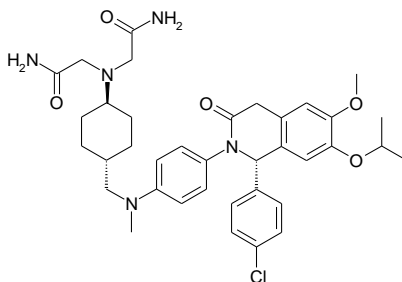
До розчину неочищеного проміжного продукту 82.1 (45,1 мг) у ДХМ (0,5 мл) при КТ додавали ТФК (0,182 мл, 2,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 45 хвилин та випарювали досуха. Отриманий залишок розчиняли у MeOH (0,5 мл), потім додавали  $Et_3N$  (0,066 мл, 0,47 ммоль) та суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. Реакційну суміш відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 18 мг, 0,023 ммоль, 49 % за 2 стадії) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{Ret}=1,99$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  659,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 1,01-1,15 (m, 2H), 1,19 (d,  $J=5,9$ , 3H), 1,24 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,39-1,56 (m, 4H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,68-1,78 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,13 (d,  $J=6,6$ , 2H), 3,57 (d,  $J=20,1$ , 1H), 3,69-3,78 (m, 7H), 3,90 (d,  $J=19,8$ , 2H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,41-4,51 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,54-6,64 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87-6,95 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 8,09 (br. s., 1H).

Проміжний продукт 82.1: Метилловий ефір ((2-трет-бутоксикарбоніламіноацетил)-{4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-оцтової кислоти.



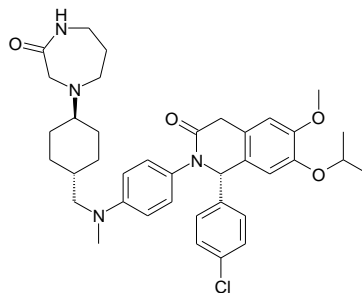
До розчину проміжного продукту 79.1 (30 мг, 0,047 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) при КТ послідовно додавали трет-бутоксикарбоніламінооцтову кислоту (9,12 мг, 0,052 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,013 мл, 0,095 ммоль) та ГАТУ (23,38 мг, 0,061 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C та перемішували впродовж 2 год. 30 хвил., потім охолоджували до КТ, розводили за допомогою Et<sub>2</sub>O та промивали водою (2×). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (45,1 мг) у вигляді жовтої смолоподібної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $\hat{A}_{t_{Ret}}=2,67$  хвил.; РХ-МС: m/z 791,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 83: 2-(Карбамоїлметил-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил)-аміно)-ацетамід.



Суспензію проміжного продукту 77.3 (20 мг, 0,036 ммоль), 2-бромацетаміду (15,7 мг, 0,114 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,8 мг, 0,107 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) перемішували при КТ впродовж 14 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/7М NH<sub>3</sub> у MeOH 9:1] 95:5 → 100 % ДХМ/7М NH<sub>3</sub> у MeOH 9:1) та отримували шукану сполуку (17 мг, 0,025 ммоль, 71 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,16 (ДХМ/7М NH<sub>3</sub> у MeOH 9:1); ВЕРХ:  $\hat{A}_{t_{Ret}}=1,81$  хвил.; РХ-МС: m/z 676,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,87-1,01 (m, 2H), 1,05-1,16 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,1, 3H), 1,24 (d, J=6,1, 3H), 1,50-1,64 (m, 1H), 1,64-1,81 (m, 4H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,97 (s, 4H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,57 (d, J=19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, J=19,8, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,52-6,59 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,35 (s, 4H), 7,66-7,73 (m, 2H).

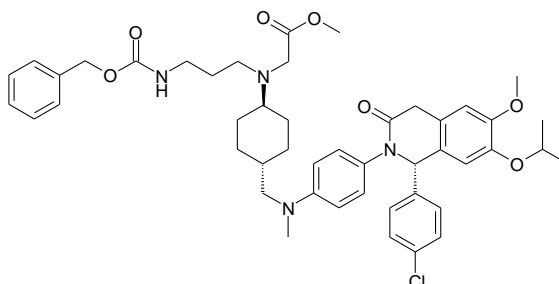
Приклад 84: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(3-оксо-[1,4]діазепан-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



До розчину неочищеного проміжного продукту 84.1 (41,9 мг) у MeOH (0,5 мл) послідовно додавали NH<sub>4</sub>Cl (22,97 мг, 0,429 ммоль) та форміат амонію (6,02 мг, 0,095 ммоль). Колбу для проведення реакції відкачували у вакуумі та продували аргон (3×), потім додавали Pd/C (1,016 мг, 0,01 ммоль), колбу герметизували та реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. Додатково додавали форміат амонію (18,05 мг, 0,286 ммоль) та реакційну суміш додатково перемішували при КТ впродовж 1 год. Суспензію фільтрували та фільтрат випарювали досуха. Отриманий залишок розчиняли у AcOEt та промивали водою. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриманий залишок розчиняли у MeOH (0,5 мл), потім додавали Et<sub>3</sub>N (0,062 мл, 0,44 ммоль) та суміш перемішували при КТ впродовж 14 год. Реакційну суміш відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 12,8 мг, 0,017 ммоль, 35 % з проміжного продукту 79.1) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:

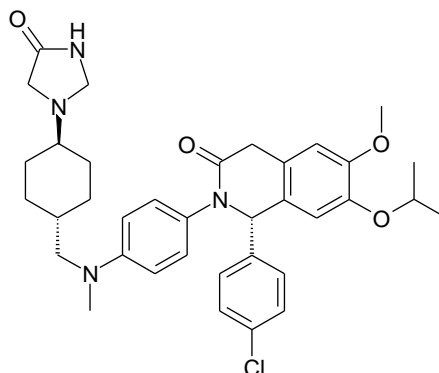
$A_{tRet}=1,81$  хвил.; PX-МС:  $m/z$  659,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 0,97-1,13 (m, 2H), 1,19 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,24 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,37-1,54 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 1H), 1,74-1,90 (m, 3H), 1,90-2,10 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,08-3,15 (m, 2H), 3,16-3,51 (m, 5H), 3,57 (d,  $J=20,1$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,91 (d,  $J=19,6$ , 1H), 4,09-4,21 (m, 1H), 4,40-4,52 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,53-6,62 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87-6,95 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 8,30-8,40 (m, 1H).

Проміжний продукт 84.1: Метильовий ефір ((3-бензилоксикарбоніламінопропіл)-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-оцтової кислоти.



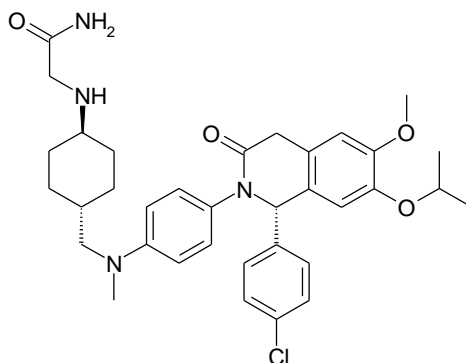
До розчину проміжного продукту 79.1 (30 мг, 0,047 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) при КТ послідовно додавали 3-[(бензилоксикарбоніл)аміно]пропіоновий альдегід (11,76 мг, 0,057 ммоль),  $AcOH$  (0,005 мл, 0,095 ммоль) та  $NaBH(OAc)_3$  (20,05 мг, 0,095 ммоль). Суспензію перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином  $Na_2CO_3$ . Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (41,9 мг) у вигляді жовтої смолоподібної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $A_{tRet}=2,25$  хвил.; PX-МС:  $m/z$  825,4  $[M+H]^+$ .

Приклад 85: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Розчин неочищеного проміжного продукту 85.1 (135 мг) та формальдегіду (37 % у воді, 0,156 мл, 2,1 ммоль) у EtOH (3 мл) нагрівали при 80 °C та перемішували впродовж 4 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ та випарювали досуха. Отриманий залишок нагрівали при 150 °C впродовж 14 год. у вакуумі, потім охолоджували до КТ та очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 22,5 мг, 0,030 ммоль, 14 % з проміжного продукту 79.1) у вигляді жовтої твердої речовини. ВЕРХ:  $A_{tRet}=1,89$  хвил.; PX-МС:  $m/z$  631,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ): 1,07-1,18 (m, 2H), 1,20 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,26 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,33-1,47 (m, 2H), 1,71-1,85 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,21 (d,  $J=6,6$ , 2H), 3,26-3,29 (m, 1H), 3,72 (d,  $J=20,3$ , 1H), 3,84 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,03 (d,  $J=20,3$ , 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 6,64-6,71 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,85-6,93 (m, 3H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H).

Проміжний продукт 85.1: 2-{4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил-аміно}-ацетамід.



У герметизуємій колбі для проведення реакції розчин проміжного продукту 79.1 (134 мг, 0,21 ммоль) у 7М розчині  $\text{NH}_3$  у MeOH (3,35 мл) нагрівали при 70 °С та перемішували впродовж 14 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (135 мг) у вигляді помаранчевої смоли, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,85$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  619,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0,95-1,14 (m, 4H), 1,21 (d,  $J=5,9$ , 3H), 1,26 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,64-1,80 (m, 3H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,12-3,19 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,71 (d,  $J=20,1$ , 1H), 3,84 (s, 3H), 4,02 (d,  $J=20,5$ , 1H), 4,40-4,49 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 6,59-6,65 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,82-6,89 (m, 3H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H).

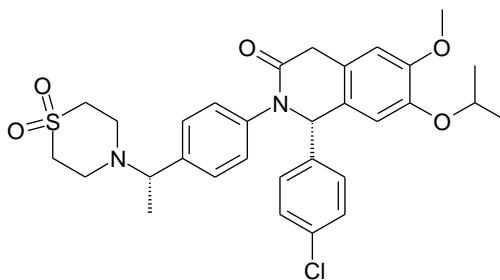
Приклад 86.

Сполуки 86а-86е отримували аналогічно одержанню у прикладі 75 за реакцією проміжного продукту 75.6 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) з різними проміжними бром- або йодарилами, отриманими аналогічно одержанню проміжного продукту 75.8. Сполуки 86f та 86g отримували аналогічно одержанню у прикладі 77 та прикладі 78 за реакцією проміжного продукту 77.3 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) з різними сульфонілхлоридами, ацилхлоридами або карбоновими кислотами. Сполуки 86h та 86i отримували аналогічно одержанню у прикладі 81 за реакцією проміжного продукту 77.3 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином) з різними біс-галогенованими алкільними аналогами.

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
86a		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{5-[(транс-4-диметил-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-піридин-2-іл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,83$ ; РХ-МС: $m/z$ 591,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
86b		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-диметил-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-3-метилфеніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он NVP-CEX461-AI-1 ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,61$ ; РХ-МС: $m/z$ 604,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
86c		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{6-[(транс-4-диметил-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-піридин-3-іл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,56$ ; РХ-МС: $m/z$ 591,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

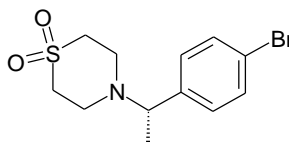
№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
86d		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-диметил-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-3-фторфеніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,98$ ; РХ-МС: $m/z$ 608,7 $[M+H]^+$ .
86e		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-диметил-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-2-метоксифеніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,92$ ; РХ-МС: $m/z$ 620,3 $[M+H]^+$ .
86f		етансульфонової кислоти {4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-амід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,25$ ; РХ-МС: $m/z$ 654,7 $[M+H]^+$ .
86g		N-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-пропіонамід. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,13$ ; РХ-МС: $m/z$ 618,3 $[M+H]^+$ .
86h		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[метил-(транс-4-піролідін-1-ілциклогексил-метил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,89$ ; РХ-МС: $m/z$ 616,4 $[M+H]^+$ .
86i		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[метил-(транс-4-піперидин-1-ілциклогексил-метил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,92$ ; РХ-МС: $m/z$ 630,4 $[M+H]^+$ .

Приклад 87: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-2-{4-[(S)-1-(1,1-діоксо-1-лямбда\*6\*-тіоморфолін-4-іл)-етил]-феніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



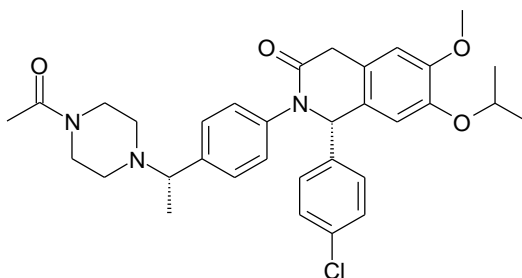
Шукану сполуку (сіль з ТФК, 11,9 мг, 0,017 ммоль, 20 %) отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (30 мг, 0,087 ммоль) та проміжного продукту 87.1 (41,4 мг, 0,13 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,90$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  583,5  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,23 (d,  $J=5,9$ , 3H), 1,28 (d,  $J=6,1$ , 1H), 1,53 (d,  $J=6,6$ , 1H), 3,21 (br. s., 8H), 3,77 (d,  $J=20,3$ , 1H), 3,87 (s, 3H), 4,05 (d,  $J=20,3$ , 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,42-4,52 (spt,  $J=5,9$ , 1H), 6,02 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,15-7,23 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H).

Проміжний продукт 87.1: 4-[(S)-1-(4-Бромфеніл)-етил]-тіоморфолін-1,1-діоксид.



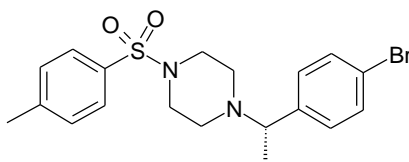
Розчин (S)-1-(4-бромфеніл)етанаміну (0,144 мл, 1,0 ммоль) та вінілсульфонілетену (0,100 мл, 1,0 ммоль) у EtOH (4,0 мл) нагрівали при 100 °C та перемішували впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (елювання у градієнтному режимі, гептан/АсОEt від 95:5 до 4:6) та отримували шукану сполуку (256 мг, 0,804 ммоль, 80 % вихід) у вигляді безбарвного масла, яке кристалізувалося при витримуванні та отримували безбарвну тверду речовину. ТШХ:  $R_F=0,40$  (гептан/АсОEt 1:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,29$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  320,2  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,39 (d,  $J=6,8$ , 3H), 2,92-3,09 (m, 8H), 3,76 (q,  $J=6,8$ , 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H).

Приклад 88: (S)-2-{4-[(S)-1-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



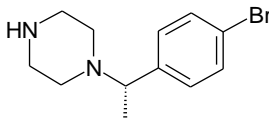
Шукану сполуку (сіль з ТФК, 18,3 мг, 0,027 ммоль, 26 %) отримували з проміжного продукту 75.6 (36 мг, 0,104 ммоль) та проміжного продукту 88.3 (48,6 мг, 0,156 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,76$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  576,5  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,22 (d,  $J=6,1$ , 3H), 1,25 (d,  $J=5,9$ , 3H), 1,53-1,68 (m, 3H), 2,01 (br. s., 3H), 2,69-3,20 (m, 4H), 3,56-3,69 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,86 (d,  $J=19,8$ , 1H), 3,90-4,08 (m, 1H), 4,36-4,61 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,30-7,42 (m, 6H), 7,44-7,54 (m, 2H).

Проміжний продукт 88.1: 1-[(S)-1-(4-Бромфеніл)-етил]-4-(толуол-4-сульфоніл)-піперазин.



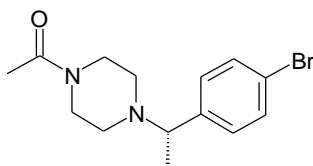
Суміш (S)-1-(4-бромфеніл)етанаміну (0,36 мл, 2,50 ммоль) та N, N-біс(2-хлоретил)-4-метилбензолсульфонамід (864 мг, 2,62 ммоль) у ДІПЕА (0,873 мл, 5,0 ммоль) нагрівали при 125 °С та перемішували впродовж 20 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, потім розводили за допомогою ДХМ (30 мл) та промивали за допомогою 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у воді (40 мл). Водну фазу додатково екстрагували за допомогою ДХМ (3×20 мл) та об'єднані органічні фракції сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. АсОEt додавали невеликими порціями в гарячу суміш неочищеної речовини з гептаном до повного розчинення. Суміші давали охолодитися до КТ та за цей час відбувалося осадження. Суміш охолоджували до 0 °С (баня з льодом) впродовж 30 хвилин, потім фільтрували. Тверду речовину промивали гептаном, сушили на повітрі та нарешті у високому вакуумі та отримували шукану сполуку (810 мг, 1,91 ммоль, вихід 77 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,66$  хвил.; РХ-МС: m/z 425,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1,29 (d, J=6,8, 3H), 2,41-2,50 (m, 5H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,93-3,05 (m, 4H), 3,34 (q, J=6,7, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 2H).

Проміжний продукт 88.2: 1-[(S)-1-(4-Бромфеніл)-етил]-піперазин.



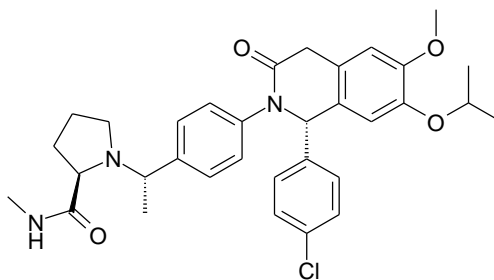
До розчину проміжного продукту 88.1 (802 мг, 1,89 ммоль) у ТФК (1,46 мл, 18,95 ммоль) при КТ додавали H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,707 мл, 13,26 ммоль). Суміш нагрівали при 75 °С та перемішували впродовж 6 год., потім охолоджували до КТ, розводили за допомогою АсОEt та обережно промивали за допомогою 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у воді (2×) та сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували неочищену шукану сполуку (479,6 мг, 1,728 ммоль, вихід 91 %) у вигляді помаранчевого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=0,86$  хвил.; РХ-МС: m/z 269,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1,33 (d, J=6,6, 3H), 2,29-2,39 (m, 2H), 2,40-2,53 (m, 2H), 2,84-2,90 (m, 4H), 3,32 (q, J=6,8, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 2H).

Проміжний продукт 88.3: 1-{4-[(S)-1-(4-Бромфеніл)-етил]-піперазин-1-іл}-етанон.



До розчину проміжного продукту 88.2 (103 мг, 0,371 ммоль) у ДХМ (1,8 мл) при КТ послідовно додавали Et<sub>3</sub>N (0,155 мл, 1,113 ммоль) та ацетилхлорид (0,066 мл, 0,928 ммоль). Суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою АсОEt (20 мл) та промивали за допомогою 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у воді (10 мл). Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, [гептан/ДХМ 1:1]/ТБМЕ, який містить 5 % 7М NH<sub>3</sub> у MeOH від 95:5 до 1:1) та отримували шукану сполуку (108 мг, 0,347 ммоль, 93 % вихід) у вигляді світло-жовтого масла. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,01$  хвил.; РХ-МС: m/z 311,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (d, J=6,6, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,29-2,54 (m, 4H), 3,37 (q, J=6,8, 1H), 3,43 (t, J=5,1, 2H), 3,52-3,68 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H).

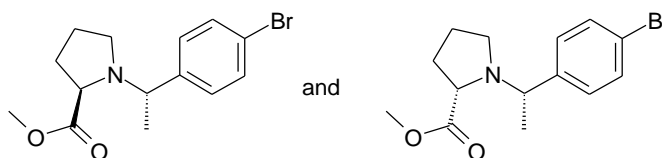
Приклад 89: Метиламід (R)-1-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-піролідин-2-карбонової кислоти.



До розчину проміжного продукту 89.4 (сіль з ТФК, 8,7 мг, 0,013 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) при КТ послідовно додавали метиламін (2М в ТГФ, 0,077 мл, 0,155 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,004 мл, 0,031 ммоль) та ГАТУ (11,8 мг, 0,031 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С та перемішували впродовж 14 год., потім охолоджували до КТ та відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 4,8 мг, 0,007 ммоль, 54 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,76$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  576,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 89.1: Метилловий ефір (R)-1-[(S)-1-(4-бромфеніл)-етил]-піролідін-2-карбонової кислоти.

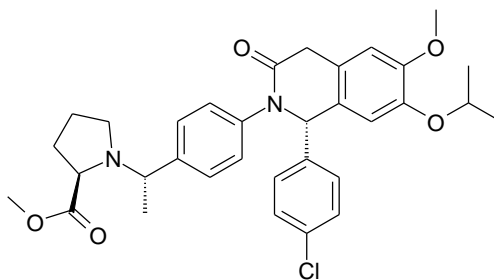
та  
проміжний продукт 89.2: Метилловий ефір (S)-1-[(S)-1-(4-бромфеніл)-етил]-піролідін-2-карбонової кислоти.



Використовували наведену нижче методику, у зміненому вигляді, взяту з публікації W.A.J. Starmans, R.W.A. Walgers, L. Thijs, R. de Gelder, J.M.M. Smits, and B. Zwanenburg, Tetrahedron 54 (1998) 4991-5004. До суміші метил-2,5-дибромпентаноату (0,401 мл, 2,56 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (706 мг, 5,11 ммоль) у MeCN (7 мл) та воді (0,7 мл) при 80 °С по краплям додавали розчин (S)-1-(4-бромфеніл)етанаміну (0,405 мл, 2,81 ммоль) у MeCN (3,5 мл). Після додавання реакційну суміш додатково перемішували при 80 °С впродовж 14 год., потім охолоджували до КТ, розводили за допомогою AcOEt (50 мл) та промивали водою (40 мл). Водну фазу додатково екстрагували за допомогою AcOEt та об'єднані органічні фракції сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували та обидва діастереоізомери розділяли за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (елювання у градієнтному режимі, MeCN/вода, що містить 20 мМ форміату амонію). Фракції, які містять чисту речовину, об'єднували та концентрували у вакуумі. Отриману водну суміш підлучували шляхом додавання 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою AcOEt. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували шукані сполуки у вигляді світло-жовтих масел. Проміжний продукт 89.1: 240 мг, 0,77 ммоль, 30 %; ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,15$  хвил.,  $c_{\text{Ret}}=4,07$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  314,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1,38 (d, J=6,6, 3H), 1,76-1,99 (m, 3H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,52 (q, J=8,1, 1H), 3,05-3,13 (m, 1H), 3,47 (dd, J=9,4, 3,5, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,66 (q, J=6,6, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 2H). Проміжний продукт 89.2: 222 мг, 0,71 ммоль, 28 %; ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,15$  хвил.,  $c_{\text{Ret}}=5,18$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  314,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1,36 (d, J=6,8, 3H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,93-3,02 (m, 1H), 3,31 (dd, J=9,2, 4,0, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (q, J=6,6, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H). Конфігурацію кожного діастереоізомеру визначали шляхом співставлення спектру <sup>1</sup>H ЯМР з опублікованими даними <sup>1</sup>H ЯМР для близьких аналогів (див. R. Almansa, D. Guijarro and M. Yus Tetrahedron: Asymmetry 18, 2007, 2828-2840).

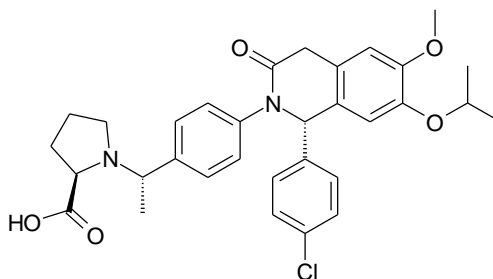
Проміжний продукт 89.3: Метилловий ефір (R)-1-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-піролідін-2-карбонової кислоти.





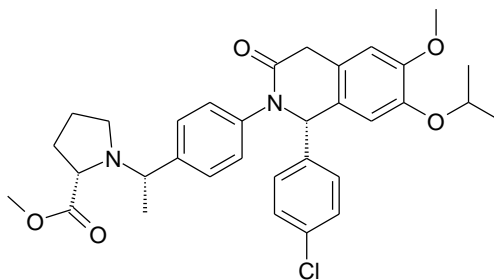
Шукану сполуку (сіль з ТФК, 50,3 мг, 0,073 ммоль, 36 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (70 мг, 0,20 ммоль) та проміжного продукту 89.1 (95 мг, 0,30 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=1,85$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  577,5  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 89.4: (R)-1-((S)-1-(4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-етил)-піролідин-2-карбонова кислота.



Суміш проміжного продукту 89.3 (сіль з ТФК, 50,3 мг, 0,073 ммоль) та моногідрату LiOH (22 мг, 0,52 ммоль) у MeOH (1 мл) та воді (0,25 мл) нагрівали при 60 °C та перемішували впродовж 14 год., потім охолоджували до КТ та відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку (сіль з ТФК, 12,4 мг, 0,018 ммоль, 25 %) у вигляді майже білої твердої речовини. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=1,85$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  563,6  $[M+H]^+$ .

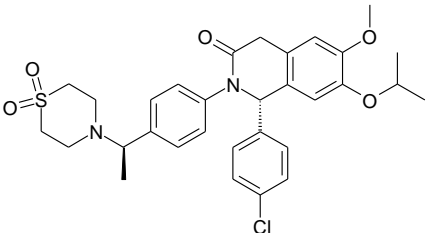
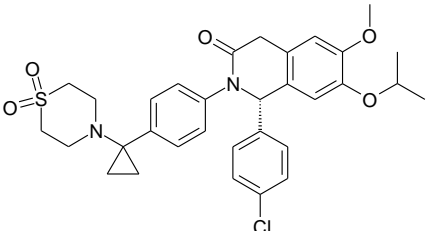
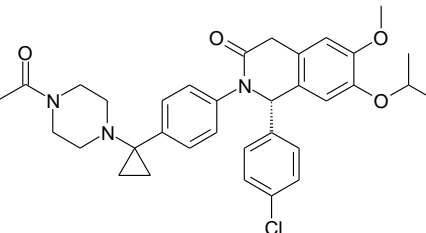
Приклад 90: Метилловий ефір (S)-1-((S)-1-(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-етил)-піролідин-2-карбонової кислоти.



Шукану сполуку (сіль з ТФК, 20,5 мг, 0,030 ммоль, 34 %) отримували з проміжного продукту 75.6 (30 мг, 0,087 ммоль) та проміжного продукту 89.2 (40,6 мг, 0,13 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=1,86$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  577,6  $[M+H]^+$ .

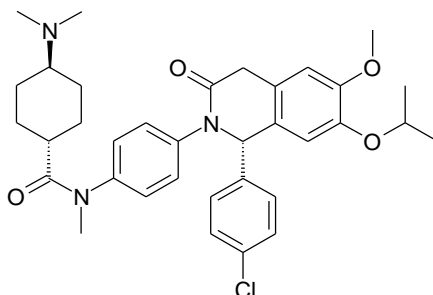
Приклад 91.

Сполуки 91a-91c отримували аналогічно одержанню у прикладі 87 та прикладі 88 за реакцією проміжного продукту 75.6 з різними бром- або йодарильними проміжними продуктами, отриманими аналогічно одержанню проміжного продукту 87.1 або проміжного продукту 88.3.

№	Структура	Назва/ВЕРХ/МС/ЯМР
91a		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(R)-1-(1,1-діоксо-1-лямбда*6*-тіоморфолін-4-іл)-етил]-феніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}=1,91$ ; PX-МС: $m/z$ 583,5 $[M+H]^+$ .
91b		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[1-(1,1-діоксо-1-лямбда*6*-тіоморфолін-4-іл)-циклопропіл]-феніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}=2,42$ ; PX-МС: $m/z$ 595,6 $[M+H]^+$ .
91c		(S)-2-{4-[1-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-циклопропіл]-феніл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}=1,79$ ; PX-МС: $m/z$ 588,6 $[M+H]^+$ .

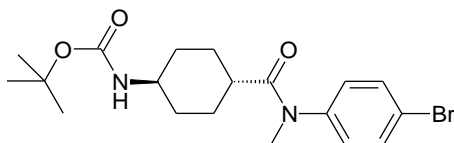
Приклад 92: {4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламід транс-4-диметиламіноциклогексанкарбонової кислоти.

5



Шукану сполуку (сіль з ТФК, 19,4 мг, 0,027 ммоль, 19 %) отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (50 мг, 0,145 ммоль) та проміжного продукту 92.2 (58,9 мг, 0,174 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{Ret}=1,85$  хвил.; PX-МС:  $m/z$  604,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 1,01-1,18 (m, 2H), 1,21 (d, J=6,1, 3H), 1,25 (d, J=6,1, 3H), 1,39-1,57 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,06-2,22 (m, 1H), 2,61-2,72 (2s, 6H), 3,02-3,21 (m, 4H), 3,65 (d, J=19,8, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,90 (d, J=19,6, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24-7,42 (m, 8H).

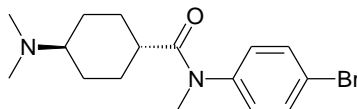
Проміжний продукт 92.1: Трет-бутиловий ефір {4-[(4-бромфеніл)-метилкарбамоїл]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.



20

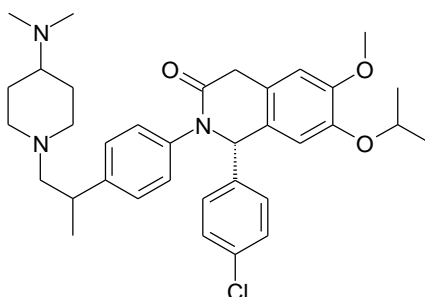
До розчину транс-4-(Вос-аміно)циклогексанкарбонової кислоти (148 мг, 0,608 ммоль) у ДМФА при КТ послідовно додавали 4-бром-N-метиланілін (0,084 мл, 0,669 ммоль),  $Et_3N$  (0,170

мл, 1,217 ммоль) та ГАТУ (278 мг, 0,730 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С впродовж 6 год., потім додатково додавали ГАТУ (278 мг, 0,730 ммоль) та суміш додатково перемішували при 80 °С впродовж 14 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, розводили за допомогою ТБМЕ та послідовно промивали за допомогою 2М НСІ у воді та 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у воді. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (елювання у градієнтному режимі, H<sub>2</sub>O, що містить 0,1 % ТФК/MeCN 8:8 → 2:8) та отримували шукану сполуку (97 мг, 0,236 ммоль, 39 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,38$  хвил.; РХ-МС: m/z 411,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,73-0,99 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,32-1,45 (m, 3H), 1,55-1,76 (m, 4H), 1,86-2,15 (m, 1H), 3,11 (br. s., 3H), 6,56 (br. s., 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 2H).  
Проміжний продукт 92.2: (4-Бромфеніл)-метиламід транс-4-диметиламіноциклогексанкарбонової кислоти.



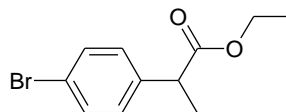
Шукану сполуку (65 мг, 0,192 ммоль, 82 %) отримували у вигляді жовтої смолоподібної речовини з проміжного продукту 92.1 (96 мг, 0,233 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.8. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/ДХМ/7М NH<sub>3</sub> у MeOH 9:1] 95:5 → 100 % ДХМ/7М NH<sub>3</sub> у MeOH 9:1). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,40 (ДХМ/7М NH<sub>3</sub> у MeOH 9:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,23$  хвил.; РХ-МС: m/z 339,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,70-1,01 (m, 2H), 1,31-1,46 (m, 2H), 1,59-1,78 (m, 4H), 1,94-2,19 (m, 8H), 3,11 (br. s., 3H), 7,22-7,38 (m, 2H), 7,57-7,74 (m, 2H).

Приклад 93: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-1-метилетил]-феніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (25 мг, 0,042 ммоль, 27 %) отримували у вигляді безбарвної твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (54 мг, 0,156 ммоль) та проміжного продукту 93.4 (61 мг, 0,187 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). Очищену сполуку (сіль з ТФК) розчиняли у MeOH та елювали з основної іонообмінної смоли (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE, що випускається фірмою Polymer Laboratories) для видалення солі з ТФК. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,77$  хвил.; РХ-МС: m/z 590,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,14 (d, J=6,6, 3H), 1,20 (d, J=5,9, 3H), 1,24 (d, J=5,9, 3H), 1,27-1,33 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 2H), 1,74-2,01 (m, 3H), 2,28-2,35 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 4H), 3,60 (d, J=19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,41-4,51 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,04-7,12 (m, 3H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 4H).

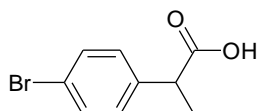
Проміжний продукт 93.1: Етиловий ефір 2-(4-бромфеніл)-пропіонової кислоти.



До розчину етил 4-бромфенілацетату (2 г, 8,23 ммоль) в безводному ДМФА (20 мл) при 0 °С (баня з льодом) обережно додавали NaH (60 % у мінеральному маслі, 0,494 г, 12,34 ммоль). Отриману завесь перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, потім додавали MeI (0,643 мл,

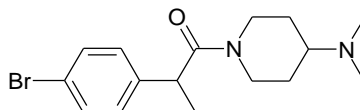
10,28 ммоль) та реакційній суміші давали нагрітисся до КТ та додатково перемішували впродовж 1 год. Для зупинки реакції додавали насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та суміш екстрагували за допомогою  $\text{AcOEt}$  (2×). Об'єднані органічні фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елюювання у градієнтному режимі, гептан/ $\text{AcOEt}$  від 99:1 до 8:2) та отримували шукану сполуку (777,8 мг, 3,03 ммоль, 37 % вихід) у вигляді безбарвного масла. ТШХ:  $R_f=0,64$  (гептан/ $\text{AcOEt}$  3:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=2,60$  хвил.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 1,13 (t,  $J=7,1$ , 3H), 1,37 (d,  $J=7,1$ , 3H), 3,79 (q,  $J=7,1$ , 1H), 3,98-4,12 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,49-7,56 (m, 2H).

Проміжний продукт 93.2 2-(4-Бромфеніл)пропіонова кислота.



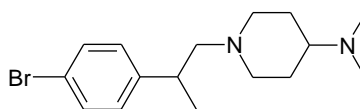
Шукану сполуку (263 мг, 1,15 ммоль, 98 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 93.1 (300 мг, 1,17 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.2. Неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,90$  хвил.;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 1,34 (d,  $J=7,1$ , 3H), 3,69 (q,  $J=7,1$ , 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 2H), 12,42 (s, 1H).

Проміжний продукт 93.3 2-(4-Бромфеніл)-1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-пропан-1-он.



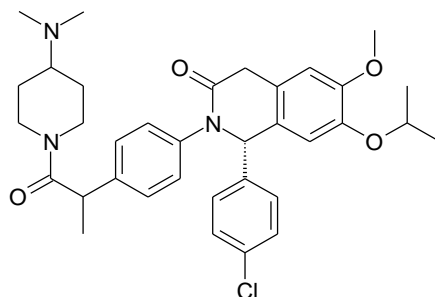
Шукану сполуку (370 мг, 1,09 ммоль, 96 %) отримували у вигляді жовтої смолоподібної речовини з проміжного продукту 93.2 (259 мг, 1,13 ммоль) та 4-(диметиламіно)-піперидину (174 мг, 1,36 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 92.1. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елюювання у градієнтному режимі, ДХМ/7М  $\text{NH}_3$  у  $\text{MeOH}$  99:1 → 9:1). ТШХ:  $R_f=0,49$  (ДХМ/7М  $\text{NH}_3$  у  $\text{MeOH}$  9:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,28$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  339,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 0,26-1,05 (m, 1H), 1,14-1,37 (m, 4H), 1,38-1,77 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,22-2,38 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,61-3,00 (m, 1H), 3,80-3,99 (m, 1H), 4,07-4,19 (m, 1H), 4,30-4,46 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H).

Проміжний продукт 93.4 {1-[2-(4-Бромфеніл)-пропіл]-піперидин-4-іл}-диметиламін.



До розчину проміжного продукту 93.3 (221 мг, 0,651 ммоль) у безводному ТГФ (3 мл) при КТ послідовно додавали  $\text{BH}_3\cdot\text{TGF}$  (1М в ТГФ, 3,26 мл, 3,26 ммоль) та декілька крапель 4М  $\text{HCl}$  у діоксані. Реакційну суміш нагрівали при 70 °С, перемішували впродовж 2 год. 30 хвил., потім охолоджували до КТ та реакцію обережно зупиняли шляхом додавання 2М водного розчину  $\text{HCl}$  (6,5 мл). Суміш нагрівали при 100 °С та перемішували впродовж 30 хвилин, потім охолоджували до КТ, розводили за допомогою  $\text{AcOEt}$  та промивали 2М водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2×). Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії із зворотною фазою (елюювання у градієнтному режимі, вода + 0,1 % ТФК/ $\text{MeCN}$ +0,1 % ТФК від 98:2 до 6:4). Фракції, які містять шукану сполуку, збирали, підлужували шляхом додавання твердого  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  та екстрагували за допомогою  $\text{AcOEt}$ . Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку (127 мг, 0,39 ммоль, 60 % вихід) у вигляді безбарвного масла, яке при витримуванні кристалізувалося у безбарвну тверду речовину. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,10$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  325,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 1,14 (d,  $J=7,1$ , 3H), 1,19-1,35 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,33 (d,  $J=7,6$ , 2H), 2,79-2,88 (m, 2H), 2,92 (q,  $J=7,1$ , 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 2H).

Приклад 94: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-1-метил-2-оксоетил]-феніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



5

Шукану сполуку (сіль з ТФК, 11,6 мг, 0,019 ммоль, 13 %) отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (50 мг, 0,145 ммоль) та проміжного продукту 93.3 (58,9 мг, 0,174 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. Очищення неочищеної речовини проводили за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters). ВЕРХ:  $t_{Ret}=1,91$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  604,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,14-1,32 (m, 10H), 1,37-2,03 (m, 3H), 2,41-2,62 (m, 3H), 2,62-3,04 (m, 4H), 3,25-3,39 (m, 1H), 3,60 (d,  $J=19,8$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,96-4,20 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 6,05-6,12 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,03-7,18 (m, 3H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 4H).

10

Сполуки прикладів 95, 101, 104, 105, 106, 107, 112, 117, 118, 119, 126, 130, 132, 138, 139, 144, 147, 149, 150, 152, 153, 172, 174, 175, 180, 183, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 203, 204, 205, 207, 209, 210, 211, 212, 214, 216, 226, 227, 228 та проміжні продукти 123.1, 137.1, 163.1, 164.2, 169.1, 176.2, 177.2, 178.1, 192.2, 201.1, 215.2, 219.1 отримували аналогічно одержанню у прикладі 75 за реакцією проміжного продукту 75.6 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином).

15

Сполуки прикладів 96, 98, 182, 188 та проміжні продукти 166.2, 185.2, 186.1, 187.2, 189.3 отримували аналогічно одержанню у прикладі 1 за реакцією проміжного продукту 96.1 (або його аналогів, отриманих аналогічним чином).

20

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
95		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-імідазол-1-ілметил-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}=4,686$ ; РХ-МС: $m/z$ 502,4 $[M+H]^+$ .
96		1-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-(4-диметиламіно-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $k_{Ret}=6,166$ ; РХ-МС: $m/z$ 483,4 $[M+H]^+$ .
98		N-(4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід. ВЕРХ: $k_{Ret}=7,338$ ; РХ-МС: $m/z$ 547,1 $[M+H]^+$ .
99		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-метиламинофеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $k_{Ret}=5,878$ ; РХ-МС: $m/z$ 451,4 $[M+H]^+$ .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
100		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-{[4-(1,1-діоксо-1-лямбда*6*-тіоморфолін-4-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,02$ ; РХ-МС: m/z 680,2 [M+H] <sup>+</sup> .
101		трет-бутиловий ефір {4-[[4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-метоксифеніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,84$ ; РХ-МС: m/z 692,2 [M+H] <sup>+</sup> .
102		метиловий ефір {4-[[4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-1,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-метоксифеніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,99$ ; РХ-МС: m/z 664,3 [M+H] <sup>+</sup> .
103		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(2-метокси-4-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,91$ ; РХ-МС: m/z 675,3 [M+H] <sup>+</sup> .
104		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-(метилпіперидин-4-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,94$ ; РХ-МС: m/z 548,2 [M+H] <sup>+</sup> .
105		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $F_{tRet}=1,164$ ; РХ-МС: m/z 645,5 [M+H] <sup>+</sup> .

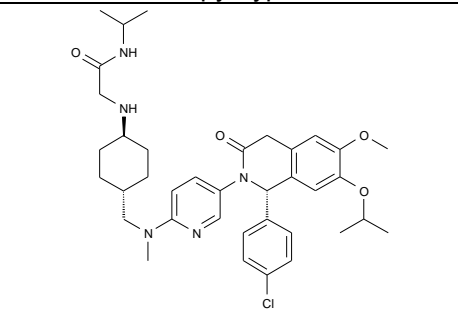
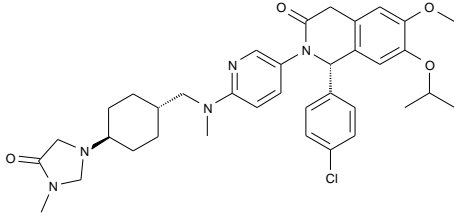
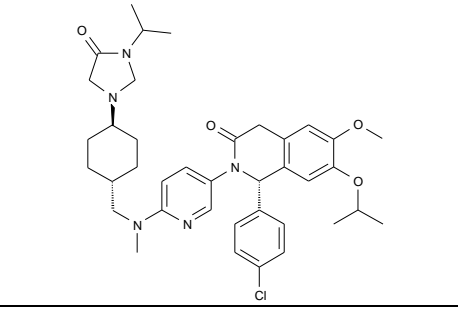
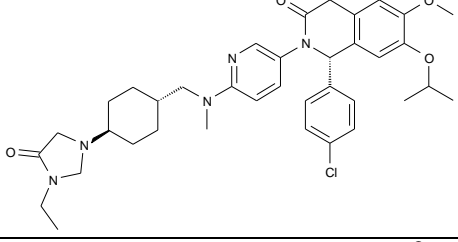
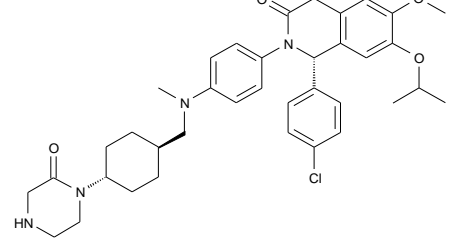
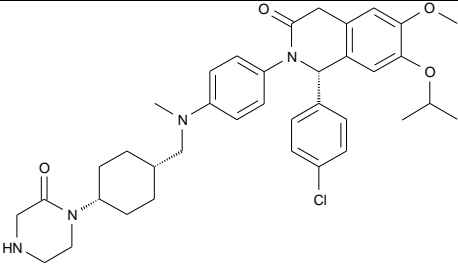
	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
106		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{tRet}=4,57$ ; PX-МС: $m/z$ 659,2 $[M+H]^+$ .
107		метильовий ефір 4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексанкарбонової кислоти. ВЕРХ: $G_{tRet}=7,244$ ; PX-МС: $m/z$ 605,4 $[M+H]^+$ .
108		4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексанкарбонова кислота. ВЕРХ: $G_{tRet}=6,443$ ; PX-МС: $m/z$ 591,4 $[M+H]^+$ .
109		метиламід 4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексанкарбонової кислоти. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,12$ ; PX-МС: $m/z$ 604,2 $[M+H]^+$ .
110		амід 4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексанкарбонової кислоти. ВЕРХ: $A_{tRet}=2,03$ ; PX-МС: $m/z$ 590,2 $[M+H]^+$ .
111		(2-гідроксиетил)-амід 4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексанкарбонової кислоти. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,98$ ; PX-МС: $m/z$ 634,2 $[M+H]^+$ .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
112		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[метил-(4-піперазин-1-іл-транс-циклогексил-метил)аміно]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,76$ ; РХ-МС: $m/z$ 631,3 $[M+H]^+$ .
113		(S)-2-(4-{[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-феніл)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,89$ ; РХ-МС: $m/z$ 673,3 $[M+H]^+$ .
114		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-2-(4-{[4-(4-метансульфонілпіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-феніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,97$ ; РХ-МС: $m/z$ 709,4 $[M+H]^+$ .
115		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,78$ ; РХ-МС: $m/z$ 645,5 $[M+H]^+$ .
116		2-{4-[[[4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил-аміно}-N-метилацетамід. ВЕРХ: $A_{tRet}=1,86$ ; РХ-МС: $m/z$ 633,2 $[M+H]^+$ .



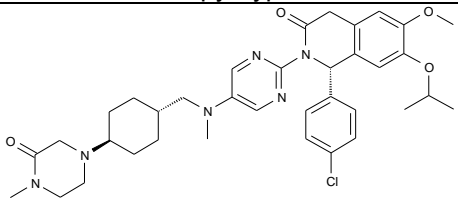
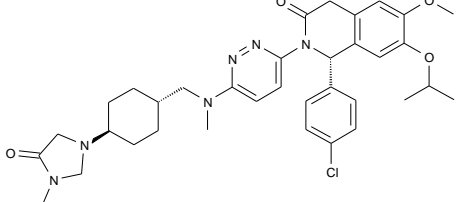
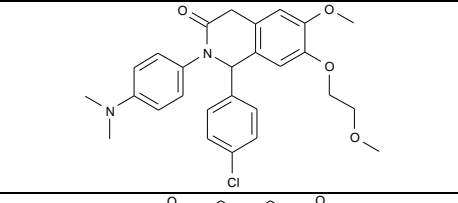
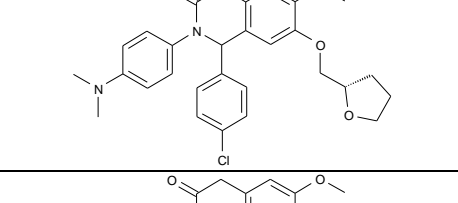
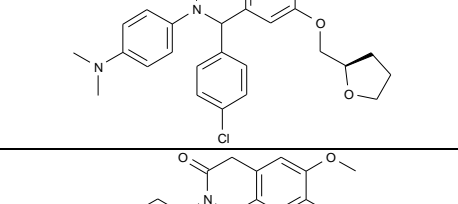
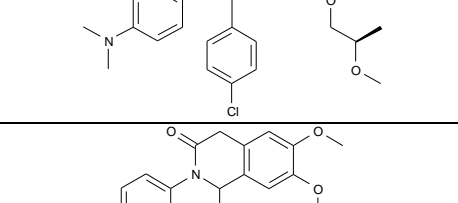
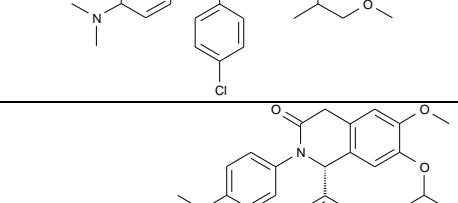
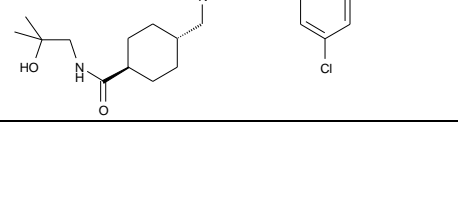
	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
117		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-(метилпіперидин-2-ілметиламіно)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}=1,93$ ; РХ-МС: $m/z$ 548,4 $[M+H]^+$ .
118		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-[метил-(тетрагідропіран-2-ілметил)аміно]-феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}=2,41$ ; РХ-МС: $m/z$ 549,4 $[M+H]^+$ .
119		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклогексил-метилметиламіно)феніл]-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}=2,70$ ; РХ-МС: $m/z$ 547,5 $[M+H]^+$ .
120		(S)-2-{5-[(Транс-4-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-піридин-2-іл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}=0,98$ ; РХ-МС: $m/z$ 563,4 $[M+H]^+$ .
121		метильовий ефір {4-[(6-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти. ВЕРХ: $t_{Ret}=1,204$ ; РХ-МС: $m/z$ 635,5 $[M+H]^+$ .
122		2-[4-[(6-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-метилацетамід. ВЕРХ: $t_{Ret}=1,080$ ; РХ-МС: $m/z$ 634,2 $[M+H]^+$ .
123		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}=1,082$ ; РХ-МС: $m/z$ 646,2 $[M+H]^+$ .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
124		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,236$ ; PX-МС: $m/z$ 646,4 $[M+H]^+$ .
125		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,019$ ; PX-МС: $m/z$ 660,4 $[M+H]^+$ .
126		метильовий ефір {4-[(5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-2-іл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,334$ ; PX-МС: $m/z$ 635,4 $[M+H]^+$ .
127		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,162$ ; PX-МС: $m/z$ 646,2 $[M+H]^+$ .
128		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=0,99$ ; PX-МС: $m/z$ 632,2 $[M+H]^+$ .
129		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(6-{[4-(3-гідроксиметил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексил-метил]-метиламіно}-піридин-3-іл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,01$ ; PX-МС: $m/z$ 662,5 $[M+H]^+$ .
130		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,252$ ; PX-МС: $m/z$ 660,5 $[M+H]^+$ .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
131		2-{4-[[{5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-2-іл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-ізопропілацетамід. ВЕРХ: $t_{Ret}^H=1,21$ ; PX-МС: $m/z$ 662,3 $[M+H]^+$ .
132		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}^G=5,269$ ; PX-МС: $m/z$ 646,5 $[M+H]^+$ .
133		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-2-(6-{[4-(3-ізопропіл-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-піридин-3-іл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}^H=1,40$ ; PX-МС: $m/z$ 674,2 $[M+H]^+$ .
134		(S)-1-(4-хлорфеніл)-3-(6-{[4-(3-етил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-піридин-3-іл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}^G=5,343$ ; PX-МС: $m/z$ 660,3 $[M+H]^+$ .
135		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл))-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}^H=1,54$ ; PX-МС: $m/z$ 646,3 $[M+H]^+$ .
136		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(2-оксопіперазин-1-іл)-цис-циклогексилметил]-аміно}-феніл))-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}^H=1,52$ ; PX-МС: $m/z$ 645,3 $[M+H]^+$ .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
137		(S)-2-{5-[(транс-4-аміноциклогексил-метил)-аміно]-піридин-2-іл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}^F=0,937$ ; РХ-МС: m/z 549,4 [M+H] <sup>+</sup> .
138		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}^E=4,737$ ; РХ-МС: m/z 659,2 [M+H] <sup>+</sup> .
139		метильовий ефір {4-[(5-{(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл}-піразин-2-іл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти. ВЕРХ: $t_{Ret}^I=5,36$ ; РХ-МС: m/z 636,5 [M+H] <sup>+</sup> .
140		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-метокси-2-(5-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}^I=5,167$ ; РХ-МС: m/z 661,5 [M+H] <sup>+</sup> .
141		2-{4-[(6-{(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл}-піридин-3-іл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-етилацетамід. ВЕРХ: $t_{Ret}^F=1,016$ ; РХ-МС: m/z 648,5 [M+H] <sup>+</sup> .
142		2-{4-[(6-{(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл}-піридин-3-іл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-ізопропілацетамід. ВЕРХ: $t_{Ret}^F=1,035$ ; РХ-МС: m/z 662,5 [M+H] <sup>+</sup> .
143		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(2-оксазетидин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{Ret}^F=1,294$ ; РХ-МС: m/z 617,4 [M+H] <sup>+</sup> .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
144		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридазин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,465$ ; РХ-МС: $m/z$ 661,5 $[M+H]^+$ .
145		2-{4-[[5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-метилацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,14$ ; РХ-МС: $m/z$ 635,5 $[M+H]^+$ .
146		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(5-{[4-(3-етил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексил-метил]-метиламіно}-піридин-2-іл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,132$ ; РХ-МС: $m/z$ 660,3 $[M+H]^+$ .
147		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{6-[(3-гідроксициклобутилметил)-метиламіно]-піридин-3-іл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=0,989$ ; РХ-МС: $m/z$ 536,4 $[M+H]^+$ .
148		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-2-(5-{[4-(3-ізопропіл-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-піридин-2-іл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,165$ ; РХ-МС: $m/z$ 674,3 $[M+H]^+$ .
149		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,202$ ; РХ-МС: $m/z$ 647,2 $[M+H]^+$ .
150		метильовий ефір {4-[[2-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піримідин-5-іл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,07$ ; РХ-МС: $m/z$ 636,4 $[M+H]^+$ .
151		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(2,2,2-трифторетокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=6,02$ ; РХ-МС: $m/z$ 505,4 $[M+H]^+$ .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
152		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(4-метил-3-оксо-піперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піримідин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,929$ ; РХ-МС: m/z 661,5 [M+H] <sup>+</sup> .
153		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридазин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,497$ ; РХ-МС: m/z 647 [M+H] <sup>+</sup> .
154		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(2-метоксиетокси)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,577$ ; РХ-МС: m/z 481,4 [M+H] <sup>+</sup> .
155		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)-метокси]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,72$ ; РХ-МС: m/z 507,1 [M+H] <sup>+</sup> .
156		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-[(R)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,737$ ; РХ-МС: m/z 507,3 [M+H] <sup>+</sup> .
157		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-[(R)-2-метокси-пропокси]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,340$ ; РХ-МС: m/z 495,3 [M+H] <sup>+</sup> .
158		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(2-метокси-1-метилетокси)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,11$ ; РХ-МС: m/z 495,2 [M+H] <sup>+</sup> .
159		(2-гідрокси-2-метилпропіл)-амід 4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексан-карбонової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=6,496$ ; РХ-МС: m/z 662,5 [M+H] <sup>+</sup> .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
160		((1R, 2S) 2-гідроксициклопентил)-амід (4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексан-карбонової кислоти. ВЕРХ: $G_{tRet}=6,420$ ; РХ-МС: $m/z$ 674,6 $[M+H]^+$ .
161		((1R) 2-гідроксипропіл)-амід (4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексан-карбонової кислоти. ВЕРХ: $G_{tRet}=6,305$ ; РХ-МС: $m/z$ 648,2 $[M+H]^+$ .
162		((S) 2-гідроксипропіл)-амід (4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексан-карбонової кислоти. ВЕРХ: $G_{tRet}=6,111$ ; РХ-МС: $m/z$ 648,2 $[M+H]^+$ .
163		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил[4-(3-оксопиперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $C_{tRet}=8,718$ ; РХ-МС: $m/z$ 645,2 $[M+H]^+$ .
164		(S)-2-[4-(3-аміно-1H-піразол-4-іл)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $G_{tRet}=6,802$ ; РХ-МС: $m/z$ 503,4 $[M+H]^+$ .
165		(S)-2-[4-(3-аміно-5-метил-1H-піразол-4-іл)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $G_{tRet}=6,662$ ; РХ-МС: $m/z$ 517,4 $[M+H]^+$ .
166		1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)феніл]-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{tRet}=4,823$ ; РХ-МС: $m/z$ 516,3 $[M+H]^+$ .
167		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-(1-гідроксициклопропілметокси)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $J_{tRet}=4,795$ ; РХ-МС: $m/z$ 493,4 $[M+H]^+$ .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
168		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(3-метоксипропокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,417$ ; РХ-МС: $m/z$ 495,4 $[M+H]^+$ .
169		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[1-(2-оксopіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=0,928$ ; РХ-МС: $m/z$ 550,0 $[M+H]^+$ .
170		1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(оксетан-2-ілметокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,968$ ; РХ-МС: $m/z$ 493,4 $[M+H]^+$ .
171		1-(4-хлорфеніл)-7-(2,2-дифторетокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,59$ ; РХ-МС: $m/z$ 487,4 $[M+H]^+$ .
172		метильовий ефір {4-[(5-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,31$ ; РХ-МС: $m/z$ 636,5 $[M+H]^+$ .
173		2-{4-[(5-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-метилацетамід. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,15$ ; РХ-МС: $m/z$ 635,6 $[M+H]^+$ .
174		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=5,18$ ; РХ-МС: $m/z$ 647,5 $[M+H]^+$ .
175		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил[4-(4-метил-3-оксopіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,41$ ; РХ-МС: $m/z$ 660,7 $[M+H]^+$ .
176		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(3-фтор-4-{метил[4-(4-метил-3-оксopіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=6,588$ ; РХ-МС: $m/z$ 677,6 $[M+H]^+$ .



	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
177		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(2-фтор-4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $G_{t_{Ret}}=6,766$ ; РХ-МС: m/z 677,7 [M+H] <sup>+</sup> .
178		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(S)-1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{t_{Ret}}=4,449$ хвил.; РХ-МС: m/z 549,2 [M+H] <sup>+</sup> .
179		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-{(S)-1-[4-(2-гідроксиетил)-2-оксопіперазин-1-іл]-етил}-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $F_{t_{Ret}}=1,080$ ; РХ-МС: m/z 634,2 [M+H] <sup>+</sup> .
180		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(R)-1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $F_{t_{Ret}}=0,922$ ; РХ-МС: m/z 548,5 [M+H] <sup>+</sup> .
181		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-{(R)-1-[4-(2-гідроксиетил)-2-оксопіперазин-1-іл]-етил}-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $F_{t_{Ret}}=0,932$ ; РХ-МС: m/z 592,5 [M+H] <sup>+</sup> .
182		1-(4-хлор-2-фторфеніл)-2-(4-диметиламіно-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $K_{t_{Ret}}=6,178$ ; РХ-МС: m/z 483,4 [M+H] <sup>+</sup> .
183		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(3-гідрокси-3-гідроксиметилциклобутилметил)-метиламіно]-феніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $F_{t_{Ret}}=1,098$ ; РХ-МС: m/z 565,5 [M+H] <sup>+</sup> .
184		2-[4-(3-аміно-5-ізобутил-1H-піразол-4-іл)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $G_{t_{Ret}}=6,832$ ; РХ-МС: m/z 559,5 [M+H] <sup>+</sup> .

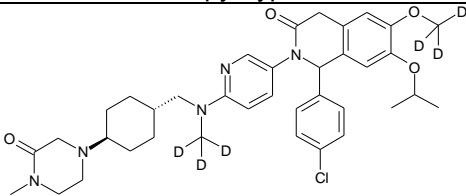
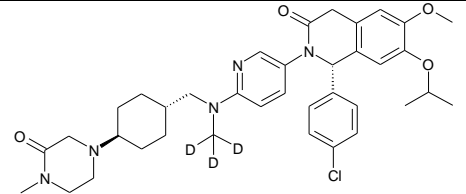
	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
185		1-(4-хлорфеніл)-2-[6-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-піридин-3-іл]-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{tRet}=4,685$ ; РХ-МС: $m/z$ 517,0 $[M+H]^+$ .
186		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(2-метокси-4-метил-2-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $L_{tRet}=5,74$ ; РХ-МС: $m/z$ 466,4 $[M+H]^+$ .
187		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-метил-2-(2Н-тетразол-5-ілметокси)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $L_{tRet}=5,20$ ; РХ-МС: $m/z$ 534,4 $[M+H]^+$ .
188		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-метил-2-(тіазол-5-ілметокси)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $M_{tRet}=1,23$ ; РХ-МС: $m/z$ 549,4 $[M+H]^+$ .
189		метилловий ефір 4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-(2Н-тетразол-5-ілметокси)-бензойної кислоти. ВЕРХ: $M_{tRet}=1,10$ ; РХ-МС: $m/z$ 578,2 $[M+H]^+$ .
190		метилловий ефір 4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-метоксибензойної кислоти. ВЕРХ: $M_{tRet}=1,19$ ; РХ-МС: $m/z$ 510,3 $[M+H]^+$ .
191		метилловий ефір 4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-(тіазол-5-ілметокси)-бензойної кислоти. ВЕРХ: $M_{tRet}=1,15$ ; РХ-МС: $m/z$ 593,3 $[M+H]^+$ .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
192		N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-ацетамід. ВЕРХ: $k_{\text{Ret}}=6,55$ ; РХ-МС: $m/z$ 524,5 $[M+NH_3]^+$ .
193		N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-2-метоксиацетамід. ВЕРХ: $k_{\text{Ret}}=6,72$ ; РХ-МС: $m/z$ 554,5 $[M+NH_3]^+$ .
194		N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-2-диметиламіноацетамід. ВЕРХ: $k_{\text{Ret}}=6,15$ ; РХ-МС: $m/z$ 550,5 $[M+H]^+$ .
195		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $j_{\text{Ret}}=4,21$ ; РХ-МС: $m/z$ 631,6 $[M+H]^+$ .
196		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(2-оксоімідазолідін-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $j_{\text{Ret}}=4,60$ ; РХ-МС: $m/z$ 632,6 $[M+H]^+$ .
197		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $j_{\text{Ret}}=4,72$ ; РХ-МС: $m/z$ 647,6 $[M+H]^+$ .
198		(S)-2-((R)-втор-бутоксі)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідін-1-іл)-транс-циклогексил-метил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $l_{\text{Ret}}=5,475$ ; РХ-МС: $m/z$ 661,6 $[M+H]^+$ .
199		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(2-оксопіридин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $j_{\text{Ret}}=4,97$ ; РХ-МС: $m/z$ 645,6 $[M+H]^+$ .

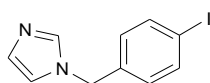
	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
200		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(S)-1-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $K_{t_{Ret}}=6,01$ ; РХ-МС: m/z 562,5 [M+H] <sup>+</sup> .
201		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{6-[(S)-1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-піридин-3-іл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{t_{Ret}}=4,515$ ; РХ-МС: m/z 549,2 [M+H] <sup>+</sup> .
202		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(S)-1-(2-оксотетрагідропіримідин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $F_{t_{Ret}}=1,178$ ; РХ-МС: m/z 565,4 [M+NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .
203		(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $I_{t_{Ret}}=4,671$ ; РХ-МС: m/z 660,6 [M+H] <sup>+</sup> .
204		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $I_{t_{Ret}}=4,52$ ; РХ-МС: m/z 658,6 [M+H] <sup>+</sup> .
205		(S)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-7-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $I_{t_{Ret}}=4,26$ ; РХ-МС: m/z 688,7 [M+H] <sup>+</sup> .
206		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-(2-оксопіролідин-1-іл)феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $K_{t_{Ret}}=6,81$ ; РХ-МС: m/z 505,4 [M+H] <sup>+</sup> .
207		(S)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-7-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{t_{Ret}}=4,686$ ; РХ-МС: m/z 689,7 [M+H] <sup>+</sup> .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
208		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-(2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^{\text{E}}=5,090$ ; РХ-МС: $m/z$ 506,0 $[M+H]^+$ .
209		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^{\text{I}}=5,31$ ; РХ-МС: $m/z$ 659,6 $[M+H]^+$ .
210		(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^{\text{I}}=4,64$ ; РХ-МС: $m/z$ 674,7 $[M+H]^+$ .
211		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^{\text{I}}=4,52$ ; РХ-МС: $m/z$ 672,7 $[M+H]^+$ .
212		(S)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-7-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^{\text{E}}=4,10$ ; РХ-МС: $m/z$ 702,0 $[M+H]^+$ .
213		2-[4-(3-аміно-5-етил-1Н-піразол-4-іл)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^{\text{G}}=7,089$ ; РХ-МС: $m/z$ 531,5 $[M+H]^+$ .
214		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-[(S)-1-(3-оксоморфолін-4-іл)-етил]-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^{\text{E}}=5,253$ ; РХ-МС: $m/z$ 549 $[M+H]^+$ .
216		(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(2-фтор-6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^{\text{G}}=6,661$ ; РХ-МС: $m/z$ 678,3 $[M+H]^+$ .
217		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-2-[4-[(S)-1-(4-метансульфоніл-2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}^{\text{E}}=5,131$ ; РХ-МС: $m/z$ 626,2 $[M+H]^+$ .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
218		(S)-2-{4-[(S)-1-(4-ацетил-2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{tRet}=5,126$ ; РХ-МС: $m/z$ 590,2 $[M+H]^+$ .
219		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{6-[(R)-1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-піридин-3-іл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{tRet}=4,449$ ; РХ-МС: $m/z$ 549,2 $[M+H]^+$ .
220		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(S)-1-[2-оксо-4-(тетрагідропіран-4-іл)-піперазин-1-іл]-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{tRet}=4,762$ ; РХ-МС: $m/z$ 632,2 $[M+H]^+$ .
221		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-2-{4-[(S)-1-(4-ізопропіл-2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{tRet}=4,831$ ; РХ-МС: $m/z$ 590,3 $[M+H]^+$ .
222		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(S)-1-(4-метил-2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $E_{tRet}=4,711$ ; РХ-МС: $m/z$ 562,3 $[M+H]^+$ .
223		1-(4-хлорфеніл)-6-гідрокси-7-ізопропокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $J_{tRet}=3,99$ ; РХ-МС: $m/z$ 632,6 $[M+H]^+$ .
224		(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-гідрокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $J_{tRet}=4,11$ хвил.; РХ-МС: $m/z$ 660,7 $[M+H]^+$ .
225		1-(4-хлорфеніл)-6-гідрокси-7-ізопропокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $I_{tRet}=4,10$ ; РХ-МС: $m/z$ 646,6 $[M+H]^+$ .
226		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-d <sub>3</sub> -метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $I_{tRet}=4,38$ хвил.; РХ-МС: $m/z$ 663,6 $[M+H]^+$ .

	Структура	Назва/ВЕРХ/МС
227		1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-d <sub>3</sub> -метокси-2-(6-{d <sub>3</sub> -метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,38$ ; РХ-МС: m/z 666,6 [M+H] <sup>+</sup> .
228		(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{d <sub>3</sub> -метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он. ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,38$ ; РХ-МС: m/z 663,6 [M+H] <sup>+</sup> .

Проміжний продукт 95.1: 1-(4-Йодбензил)-1Н-імідазол.

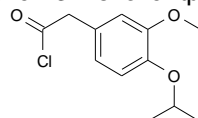


5

До розчину імідазолу (400 мг, 5,88 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,22 г, 8,81 ммоль) у ДМФА (19 мл) при КТ при захисті від впливу світла додавали 4-йодбензилбромід (1,83 г, 6,17 ммоль). Після перемішування впродовж 11,5 год., реакційну суміш виливали у воду. Водний шар двічі екстрагували за допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії та отримували шукану сполуку (757 мг, 2,66 ммоль, 45 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=3,838$  хвил.; РХ-МС: m/z 285,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Проміжний продукт 96.1: (4-Ізопропокси-3-метоксифеніл)-ацетилхлорид.

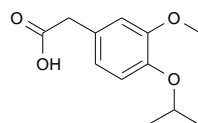


15

До розчину проміжного продукту 96.2 (1,41 г, 6,29 ммоль) у ДХМ (50 мл) при 0 °С додавали 1-хлор-N, N,2-триметилпропеніламін (1,0 мл, 7,55 ммоль). Після перемішування впродовж 0,5 год., реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений продукт використовували без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,772$  хвил. (метиловий ефір після обробки за допомогою MeOH).

20

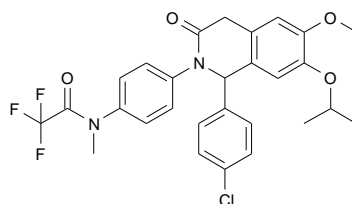
Проміжний продукт 96.2: (4-Ізопропокси-3-метоксифеніл)-оцтова кислота.



25

Шукану сполуку (11,5 г, 78 ммоль, 99 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 75.1 (20,0 г, 79 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.2. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,117$  хвил.; РХ-МС: m/z 223 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 98: N-{4-[1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід.

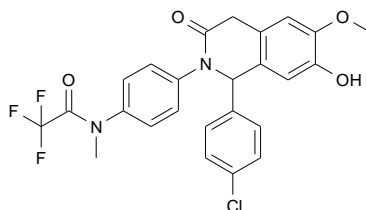


30

Шукану сполуку (236 мг, 0,43 ммоль, 53,1 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 98.1 (410 мг, 0,81 ммоль) та 2-йодпропану (0,24 мл, 2,43 ммоль) аналогічно

одержанню проміжного продукту 138.2. ВЕРХ:  $K_{tRet}=7,34$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  547,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 98.1: N-{4-[1-(4-Хлорфеніл)-7-гідрокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід.

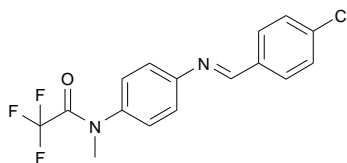


5

Шуканий проміжний продукт (415 мг, 0,82 ммоль, 57,8 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 98.2 (629 мг, 1,84 ммоль) та проміжного продукту 187.3 (723 мг, 1,42 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. 4-Метоксифенілметильна група відщеплювалась *in situ* за умов проведення реакції. ВЕРХ:  $K_{tRet}=6,478$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  505,1  $[M+H]^+$ .

10

Проміжний продукт 98.2: N-(4-{[1-(4-Хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-аміно}-феніл)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід.

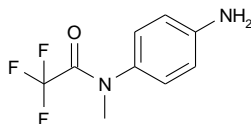


15

Шукану сполуку (0,73 г, 2,16 ммоль, 47,1 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 98.3 (1,0 г, 4,58 ммоль) та 4-хлорбензальдегіду (0,71 г, 5,04 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4.  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ ) 3,30 (s, 3 H) 7,35 (d, 2 H) 7,49 (d, 2 H) 7,61 (d, 2 H) 7,96 (d, 2 H) 8,67 (s, 1 H).

20

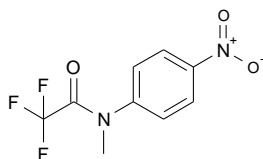
Проміжний продукт 98.3: N-(4-Амінофеніл)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід.



25

Шуканий проміжний продукт (2,67 г, 12,2 ммоль, 100 %) отримували у вигляді твердої речовини з проміжного продукту 98.4 (3,0 г, 12,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 43.2. ВЕРХ:  $K_{tRet}=0,73$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  219,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 98.4: 2,2,2-Трифтор-N-метил-N-(4-нітрофеніл)-ацетамід.



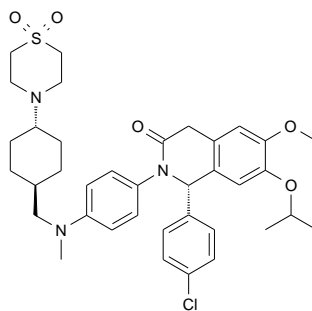
30

Шуканий проміжний продукт (11,8 г, 12,2 ммоль, 100 %) отримували у вигляді твердої речовини з N-метил-4-нітроаніліну (8,5 г, 54,2 ммоль) та трифтороцтового ангідриду (11,4 мл, 81 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 43.1. ВЕРХ:  $K_{tRet}=1,90$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  249,4  $[M+H]^+$ .

35

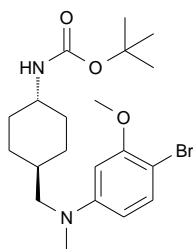
Приклад 100: (S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-{[4-(1,1-діоксо-1-лямбда\*6\*-тіоморфолін-4-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.





Шуканий проміжний продукт (25 мг, 0,031 ммоль, 59 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 77.3 (30 мг, 0,053 ммоль) та дивінілсульфону (6,3 мг, 0,053 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 87.1. ВЕРХ:  $A_{tRet}=2,02$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  680,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 101.1: Трет-бутиловий ефір (4-[(4-бром-3-метоксифеніл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.

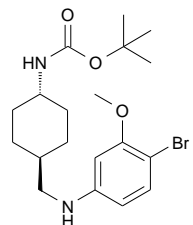


10

Шуканий проміжний продукт (266 мг, 0,62 ммоль, 49 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 101.2 (695 мг, 1,86 ммоль) та 37 % водного розчину формальдегіду (0,38 мл, 5,08 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.1. ВЕРХ:  $A_{tRet}=2,67$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  427,1  $[M+H]^+$ .

15

Проміжний продукт 101.2: Трет-бутиловий ефір {4-[(4-бром-3-метоксифеніламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.

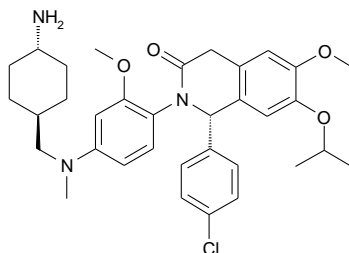


20

Шуканий проміжний продукт (526 мг, 1,27 ммоль, 86 %) отримували у вигляді сірої твердої речовини з трет-бутилового ефіру (4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (371 мг, 1,63 ммоль) та 4-бром-3-метоксианіліну (300 мг, 1,48 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.7. ВЕРХ:  $A_{tRet}=2,60$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  413,1  $[M+H]^+$ .

25

Проміжний продукт 102.1: (S)-2-{4-[(Транс-4-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-2-метоксифеніл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

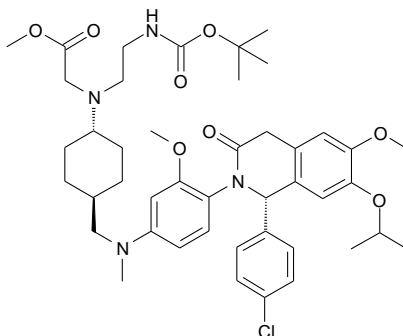


30

Шуканий проміжний продукт (40,9 мг, 0,058 ммоль, 100 %) отримували у вигляді

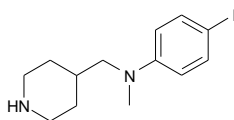
помаранчевої смоли зі сполуки прикладу 101 (40 мг, 0,58 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 51. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=1,90$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  592,2  $[M+H]^+$ .

- Проміжний продукт 103.1: Метилловий ефір ((2-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-3-метоксифеніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-оцтової кислоти.



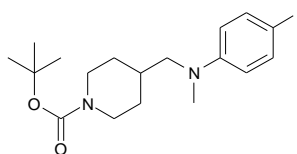
- Шуканий проміжний продукт (37 мг, 0,038 ммоль, кількісний вихід) отримували у вигляді жовтої твердої речовини зі сполуки прикладу 102 (25 мг, 0,038 ммоль) та N-Вос-2-аміноацетальдегіду (9 мг, 0,056 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.2. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=2,31$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  807,4  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 104.1: (4-Йодфеніл)-метилпіперидин-4-ілметиламін.



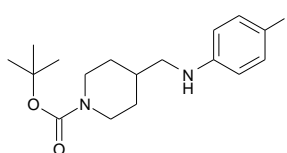
- Шуканий проміжний продукт (94 мг, 0,28 ммоль, 61,2 %) отримували у вигляді жовтої смолоподібної речовини з проміжного продукту 104.2 (200 мг, 0,46 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 51. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=1,50$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  331,1  $[M+H]^+$ .

- Проміжний продукт 104.2: Трет-бутиловий ефір 4-[(4-йодфеніл)-метиламіно]-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти.



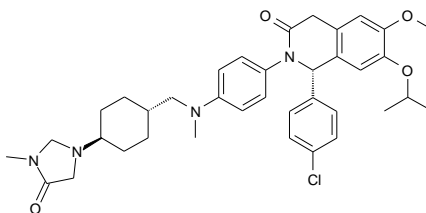
- Шуканий проміжний продукт (3,27 г, 7,60 ммоль, 83 %) отримували у вигляді коричневого масла з проміжного продукту 104.3 (4,27 г, 9,13 ммоль) та 37 % водного розчину формальдегіду (1,36 мл, 18,2 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.1. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=3,19$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  431  $[M+H]^+$ .

- Проміжний продукт 104.3: Трет-бутиловий ефір 4-[(4-йодфеніламіно)-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти.



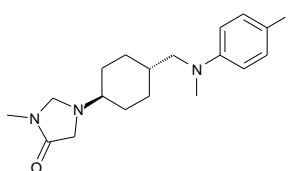
- Шуканий проміжний продукт (4,27 г, 9,13 ммоль, 100 %) отримували у вигляді фіолетової твердої речовини з трет-бутилового ефіру 4-формілпіперидин-1-карбонової кислоти (2,73 г, 12,8 ммоль) та 4-йоданіліну (2,0 г, 9,13 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.7. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=2,97$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  361,1  $[M+HCOO]^+$ .

Приклад 105: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



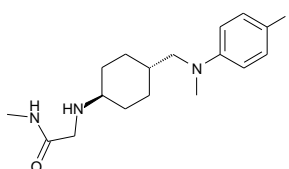
Шукану сполуку (104 мг, 0,16 ммоль, 19,4 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (287 мг, 0,83 ммоль) та проміжного продукту 105.1 (372 мг, 0,87 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $F_{\text{Ret}}=1,164$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  645,5  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0,85-1,09 (m, 4 H) 1,19 (dd,  $J=19,55$ , 5,86 Гц, 6 H) 1,49-1,87 (m, 5 H) 2,08-2,25 (m, 1 H) 2,70 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,09 (s, 4 H) 3,55 (d,  $J=19,94$  Гц, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,87 (d,  $J=19,55$  Гц, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,33-4,49 (m, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 6,54 (d,  $J=8,99$  Гц, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 6,87 (d,  $J=8,99$  Гц, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,33 (s, 4 H).

Проміжний продукт 105.1: 1-(4-[[4-йодфеніл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексил)-3-метилімідазолідин-4-он.



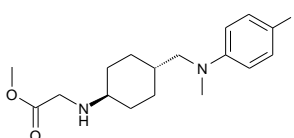
Суміш проміжного продукту 105.2 (535 мг, 1,29 ммоль) та 37 % водного розчину формальдегіду (0,96 мл, 12,9 ммоль) у EtOH (20 мл) герметизували та нагрівали при 80 °C впродовж 20 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім отримане жовте масло відразу очищували за допомогою колонкової хроматографії та отримували шукану сполуку (553 мг, 1,29 ммоль, 100 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ВЕРХ:  $F_{\text{Ret}}=1,088$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  428,1  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 105.2: 2-(4-[[4-йодфеніл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексиламіно)-N-метилацетамід.



Суміш проміжного продукту 105.3 (700 мг, 1,68 ммоль) та 33 % EtOH розчину  $\text{MeNH}_2$  (2,1 мл, 168 ммоль) герметизували та нагрівали при 80 °C впродовж 24 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім отримане жовте масло відразу очищували за допомогою колонкової хроматографії та отримували шукану сполуку (535 мг, 1,29 ммоль, 77 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ВЕРХ:  $F_{\text{Ret}}=0,982$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  416,2  $[M+H]^+$ .

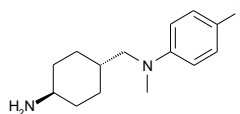
Проміжний продукт 105.3: Метилевий ефір (4-[[4-йодфеніл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти.



До розчину проміжного продукту 105.4 (16,9 г, 49,2 ммоль) у ДМФА (300 мл) при -10 °C послідовно додавали карбонат калію (14,3 г, 103 ммоль) та метил-2-бромацетат (4,77 мл, 51,7 ммоль). Суспензію перемішували впродовж 4,5 год. при температурі, рівній від -10 °C до 10 °C. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc, органічну фазу промивали водою та сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні за допомогою від

100 % ДХМ до 100 % EtOAc забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді коричневого масла (9,45 г, 21,6 ммоль, 43,8 %). ВЕРХ:  $E_{tRet}=4,22$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  417,0  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 105.4: (Транс-4-аміноциклогексилметил)-(4-йодфеніл)-метиламін.



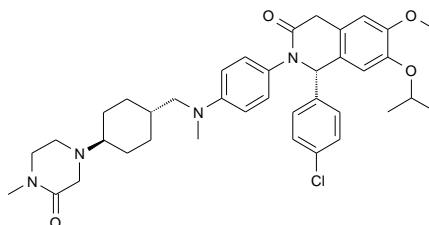
5

До розчину проміжного продукту 77.1 (21,9 г, 49,5 ммоль) у ДХМ (300 мл) при 0 °С по краплям додавали ТФК (114 мл, 1484 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при КТ, потім концентрували у вакуумі. Залишок розводили за допомогою EtOAc, та при 0 °С значення рН доводили до 9 шляхом додавання 2М NaOH. Фази розділяли та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , та фільтрували. Концентрування у вакуумі забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді сірої твердої речовини (16,9 г, 47,8 ммоль, 97 %). ВЕРХ:  $E_{tRet}=3,92$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  345,1  $[M+H]^+$ .

10

15

Приклад 106: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



20

У герметизуєму колбу для проведення реакції поміщали фосфат калію (4,44 г, 20,29 ммоль), відкачували та нагрівали впродовж 15 хвил. при 170 °С. Колбу для проведення реакції заповнювали аргонном при КТ та потім додавали проміжний продукт 75.6 (3,64 г, 10,15 ммоль), проміжний продукт 106.1 (5,48 г, 12,18 ммоль), діоксан (75 мл) та (+/-)-транс-1,2-діаміноциклогексан (0,37 мл, 3,04 ммоль). Колбу для проведення реакції обережно відкачували (2×) та повторно заповнювали аргонном (2×) та додавали йодид міді(І) (0,586 г, 3,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 22,5 год. при 95 °С. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×) та водою (3×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні за допомогою від 100 % EtOAc до 20 % MeOH/EtOAc, потім за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою забезпечувало одержання солі з ТФК, яку екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином  $NaHCO_3$  (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,59 г, 2,41 ммоль, 23,8 %): ВЕРХ:  $E_{tRet}=4,57$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  659,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ) 0,88-1,01 (m, 2 H) 1,05-1,14 (m, 2 H) 1,16 (d,  $J=5,86$  Гц, 3 H) 1,21 (d,  $J=6,25$  Гц, 3 H) 1,48-1,62 (m, 1 H) 1,73 (dd, 4 H) 2,14-2,27 (m, 1 H) 2,65 (t,  $J=5,47$  Гц, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,02 (s, 2 H) 3,06-3,20 (m, 4 H) 3,54 (d, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,87 (d,  $J=19,53$  Гц, 1 H) 4,39-4,47 (m, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 6,54 (d, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 6,87 (d, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,33 (s, 4 H).

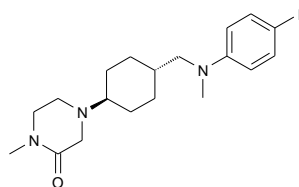
25

30

35

40

Проміжний продукт 106.1: 4-(4-{[(4-Йодфеніл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексил)-1-метилпіперазин-2-он.

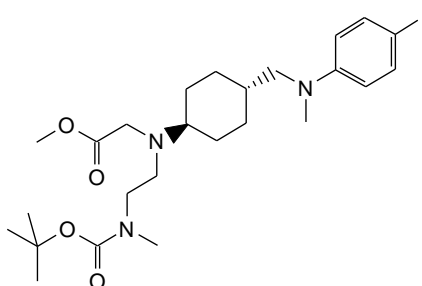


45

До розчину проміжного продукту 106.2 (13,3 г, 20,9 ммоль) у діоксані (52,3 мл) при 0 °С додавали 4М розчин HCl у діоксані (105 мл, 418 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 0,5 год. Розчин концентрували та залишок розчиняли у MeOH (157 мл), при 0 °С по

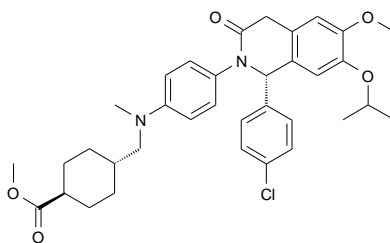
краплям додавали триетиламін (27,3 мл, 196 ммоль) та суміш перемішували впродовж 1 год. при КТ. Реакційну суміш концентрували та залишок екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Неочищену речовину суспендували у Et<sub>2</sub>O (50 мл) та після перемішування та обробки ультразвуком впродовж 30 хвилин його фільтрували через фільтрувальний папір, промивали за допомогою Et<sub>2</sub>O (50 мл) та випарювали досуха у високому вакуумі та отримували білу порошкоподібну речовину (8,11 г, 18,0 ммоль, 86 %). ВЕРХ:  $E_{Ret}=4,035$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  442,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,84-1,02 (m, 2 H) 1,02-1,12 (m, 2 H) 1,52-1,60 (m, 1 H) 1,60-1,84 (m, 4 H) 2,16-2,27 (m, 1 H) 2,65 (t, J=5,47 Гц, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,02 (s, 2 H) 3,10 (d, J=7,03 Гц, 2 H) 3,14-3,20 (m, 2 H) 6,47 (d, 2 H) 7,37 (d, 2 H).

Проміжний продукт 106.2: Метилловий ефір [[2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-(4-{{(4-йодфеніл)-метиламіно}-метил}-транс-циклогексил)аміно]-оцтової кислоти.



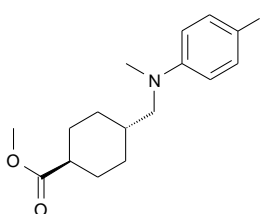
До суспензії проміжного продукту 105.3 (9,45 г, 21,6 ммоль), трет-бутилового ефіру метил-(2-оксоетил)-карбамінової кислоти (4,11 г, 23,7 ммоль) та AcOH (3,7 мл, 64,7 ммоль) у ДХМ (108 мл) при 0 °С порціями додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (13,7 г, 64,7 ммоль). Після перемішування впродовж 1 год. при КТ у реакційну суміш обережно додавали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> до pH 8, потім екстрагували за допомогою ДХМ (2×). Органічні фази сушили над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали, що забезпечувало одержання неочищеного шуканого проміжного продукту (13,3 г, 20,9 ммоль, 97 % чистотою 90 %). Цю речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $E_{Ret}=5,32$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  574,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 107: Метилловий ефір 4-{{(4-{{(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил}-транс-циклогексан-карбонінової кислоти.



Шукану сполуку (244 мг, 0,40 ммоль, 25,8 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (540 мг, 1,56 ммоль) та проміжного продукту 107.1 (665 мг, 1,71 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $E_{Ret}=7,244$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  605,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 107.1: Метилловий ефір 4-{{(4-йодфеніл)-метиламіно}-метил}-транс-циклогексанкарбонінової кислоти.

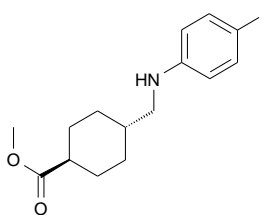


Шуканий проміжний продукт (700 мг, 1,81 ммоль, 97 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 107.2 (695 мг, 1,86 ммоль) та 37 % водного розчину

формальдегіду (306 мг, 3,72 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.1. ВЕРХ:  $G_{t_{Ret}}=8,063$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 107.2: Метилловий ефір 4-[(4-йодфеніламіно)-метил]-транс-циклогексанкарбонової кислоти.

5



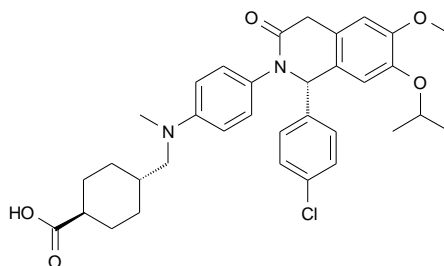
Шуканий проміжний продукт (700 мг, 1,87 ммоль, 40 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з метилового ефіру 4-формілциклогексанкарбонової кислоти (800 мг, 4,7 ммоль) та 4-йоданіліну (601 мг, 2,74 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.7. ВЕРХ:  $G_{t_{Ret}}=7,874$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  374,2  $[M+H]^+$ . Метилловий ефір 4-формілциклогексанкарбонової кислоти отримували за наступною методикою. До розчину метилового ефіру транс-4-гідроксиметилциклогексанкарбонової кислоти (який описаний у публікації Synthesis Comm. (1982) page 42-43) (861 мг, 5,0 ммоль) та  $Et_3N$  (2,1 мл, 15,0 ммоль) у ДХМ (16 мл) повільно додавали розчин комплексу піридину з триоксидом сірки (2,39 г, 15 ммоль) у ДМСО (10 мл) при 0 °С (баня з льодом). Після перемішування впродовж 70 хвил. його розводили за допомогою ДХМ та промивали водою. Органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Цю неочищену речовину (0,8 г, 4,7 ммоль) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

10

15

20

Приклад 108: 4-[(4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексанкарбонової кислота.

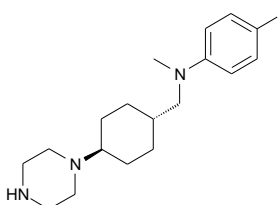


25

Шукану сполуку (81 мг, 0,124 ммоль, 100 %) отримували у вигляді білої твердої речовини зі сполуки прикладу 107 (75 мг, 0,124 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 26.1. ВЕРХ:  $G_{t_{Ret}}=6,497$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  591,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 112.1: (4-Йодфеніл)-метил-(4-піперазин-1-іл-транс-циклогексилметил)-амін.

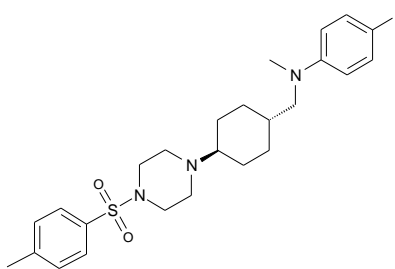
30



Шуканий проміжний продукт (351 мг, 0,85 ммоль, 74,1 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 112.2 (650 мг, 1,14 ммоль) та аналогічно одержанню проміжного продукту 88.2. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=1,32$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  414,1  $[M+H]^+$ .

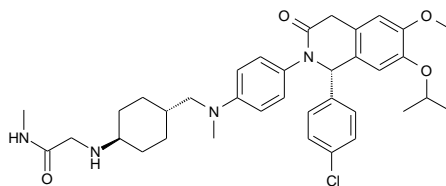
35

Проміжний продукт 112.2: (4-Йодфеніл)-метил-{4-[4-(толуол-4-сульфоніл)-піперазин-1-іл]-транс-циклогексилметил}-амін.



5 Шуканий проміжний продукт (654 мг, 1,15 ммоль, 54,2 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 105.4 (0,73 г, 2,12 ммоль) та N, N-біс(2-хлоретил)-4-метилбензолсульфонамід (0,73 г, 2,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 88.1. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=2,07$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  568,0  $[M+H]^+$ .

Приклад 116: 2-{4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-метилацетамід.

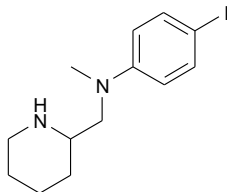


10

Шукану сполуку (94,9 мг, 0,15 ммоль, 95 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 79.1 (100 мг, 0,158 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 105.2. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=1,86$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  633,2  $[M+H]^+$ .

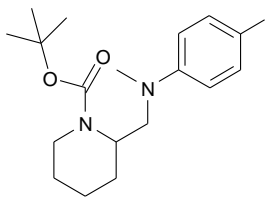
15

Проміжний продукт 117.1: (4-Йодфеніл)-метилпіперидин-2-ілметиламін.



20 Шуканий проміжний продукт (200 мг, 0,61 ммоль, 89 %) отримували у вигляді коричневої смоли з проміжного продукту 117.2 (308 мг, 0,68 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 51. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=1,49$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  331,2  $[M+H]^+$ .

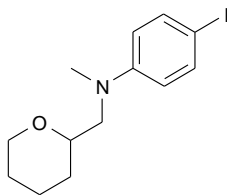
Проміжний продукт 117.2: Трет-бутиловий ефір 2-[(4-йодфеніл)-метиламіно]-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти.



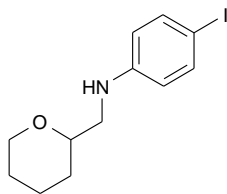
25

30 Шуканий проміжний продукт (310 мг, 0,68 ммоль, 100 %) отримували у вигляді фіолетової твердої речовини з трет-бутилового ефіру 2-формілпіперидин-1-карбонової кислоти (213 мг, 0,72 ммоль) та 4-йоданіліну (150 мг, 0,68 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.7 та послідовне метилювання проводили аналогічно одержанню проміжного продукту 77.1. ВЕРХ:  $A_{t_{Ret}}=3,23$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  431,2  $[M+H]^+$ .

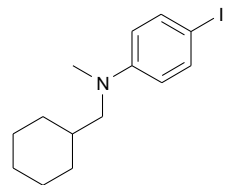
Проміжний продукт 118.1: (4-Йодфеніл)-метил-(тетрагідропіран-2-ілметил)-амін.



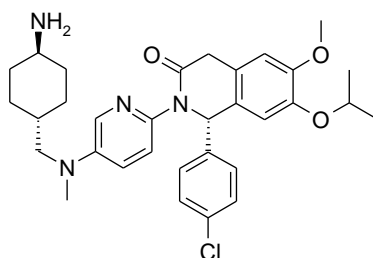
- 5 Шуканий проміжний продукт (143 мг, 0,43 ммоль, 78 %) отримували у вигляді світло-коричневого масла з проміжного продукту 118.2 (175 мг, 0,55 ммоль) та 37 % водного розчину формальдегіду (0,12 мл, 1,65 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.1. ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,48$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  332,2  $[M+H]^+$ .  
Проміжний продукт 118.2: (4-Йодфеніл)-(тетрагідропіран-2-ілметил)-амін.



- 10 Шуканий проміжний продукт (177 мг, 0,56 ммоль, 13 %) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з 2H-піран-2-карбоксальдегіду (490 мг, 4,29 ммоль) та 4-йоданіліну (940 мг, 4,29 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.7. ВЕРХ:  $t_{Ret}=2,44$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  318,2  $[M+H]^+$ .  
15 Проміжний продукт 119.1: Циклогексилметил-(4-йодфеніл)-метиламін.



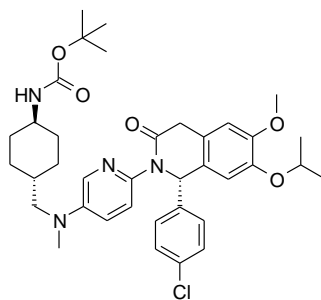
- 20 Шуканий проміжний продукт (195 мг, 0,59 ммоль, 86 %) отримували у вигляді безбарвного масла з циклогексанкарбальдегіду (81 мг, 0,72 ммоль) та 4-йоданіліну (150 мг, 0,68 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.7 та послідовне метилювання проводили аналогічно одержанню проміжного продукту 77.1. ВЕРХ:  $t_{Ret}=3,26$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  330,2  $[M+H]^+$ .  
25 Приклад 120: (S)-2-{5-[(Транс-4-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-піридин-2-іл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



- 30 Шукану сполуку (334 мг, 0,593 ммоль, 78 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 120.1 (504 мг, 0,760 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 51: ВЕРХ:  $t_{Ret}=0,98$ ; РХ-МС:  $m/z$  563,4  $[M+H]^+$ .  
Проміжний продукт 120.1: Трет-бутиловий ефір {4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.

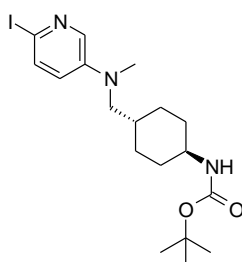
35





Шуканий проміжний продукт (151 мг, 0,228 ммоль, 79 %) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з проміжного продукту 120.2 (176 мг, 0,347 ммоль) та проміжного продукту 75.6 (100 мг, 0,289 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $F_{tRet}=1,563$ ; РХ-МС:  $m/z$  663,5  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 120.2: Трет-бутиловий ефір (4-[(6-йодпіридин-3-іл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.

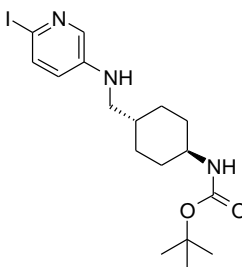


10

Шуканий проміжний продукт (1,0 г, 2,24 ммоль, 64 %) отримували у вигляді твердої речовини з проміжного продукту 120.3 (1,5 г, 3,48 ммоль) та формальдегіду (37 % у воді, 0,326 мл, 4,35 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.1. ВЕРХ:  $F_{tRet}=1,446$ ; РХ-МС:  $m/z$  446,2  $[M+H]^+$ .

15

Проміжний продукт 120.3: Трет-бутиловий ефір {4-[(6-йодпіридин-3-іламіно)-метил]-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.

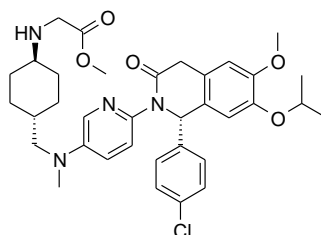


20

Шуканий проміжний продукт (1,95 г, 4,52 ммоль, 99 %) отримували у вигляді рожевуватої твердої речовини з трет-бутилового ефіру транс-(4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (1,136 г, 5 ммоль) та 6-йодпіридин-3-іламіну (1 г, 4,55 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.7. ВЕРХ:  $F_{tRet}=1,289$ ; РХ-МС:  $m/z$  432,1  $[M+H]^+$ .

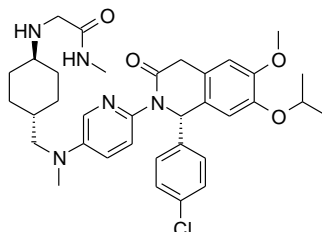
25

Приклад 121: Метилловий ефір {4-[(6-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти.



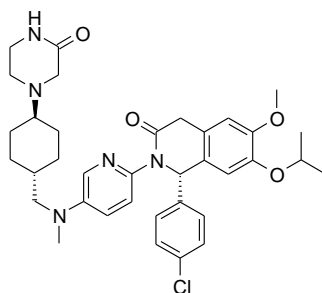
Шукану сполуку (140 мг, 0,221 ммоль, 45 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини зі сполуки прикладу 120 (275 мг, 0,487 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.1. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,204$ ; РХ-МС:  $m/z$  635,5  $[M+H]^+$ .

- 5 Приклад 122: 2-{4-[(6-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-метилацетамід.



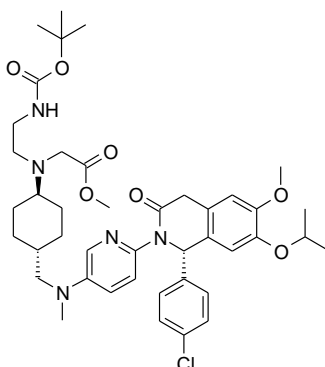
- 10 Суміш сполуки прикладу 121 (65 мг, 0,102 ммоль) та розчину метиламіну (33 % у EtOH, 1,2 мл, 10,23 ммоль) нагрівали впродовж 15 год. при 90 °С. Суміш концентрували у вакуумі та осад збирали фільтруванням. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елюювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/EtOH 9:1] 1:0 → 3:7) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (40 мг, 0,064 ммоль, 63 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,080$ ; РХ-МС:  $m/z$  634,2  $[M+H]^+$ .

15 Приклад 123: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



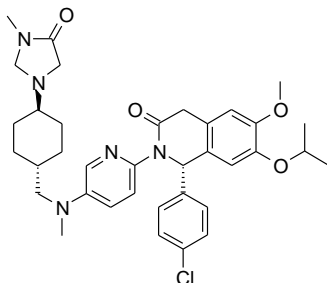
- 20 До розчину проміжного продукту 123.1 (44 мг, 0,045 ммоль) у MeOH (1 мл) при КТ додавали HCl (4M у діоксані, 0,564 мл, 2,256 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. та випарювали досуха. Отриманий залишок розчиняли у MeOH (1 мл), потім додавали Et<sub>3</sub>N (0,094 мл, 0,677 ммоль) та суміш перемішували при КТ впродовж 1,5 год. Після випарювання досуха залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елюювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/EtOH/водний розчин NH<sub>3</sub> 90:9:1] 1:0 → 1:9) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (17 мг, 0,027 ммоль, 60 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,082$ ; РХ-МС:  $m/z$  646,2  $[M+H]^+$ .

- 25 Проміжний продукт 123.1: Метилловий ефір ((2-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-{4-[(6-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-оцтової кислоти.



Шуканий проміжний продукт (44 мг, 0,045 ммоль, кількісний вихід) отримували у вигляді жовтої твердої речовини зі сполуки прикладу 121 (30 мг, 0,048 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.2. ВЕРХ:  $F_{Ret}=1,444$ ; РХ-МС:  $m/z$  778,6  $[M+H]^+$ .

5      Приклад 124: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.

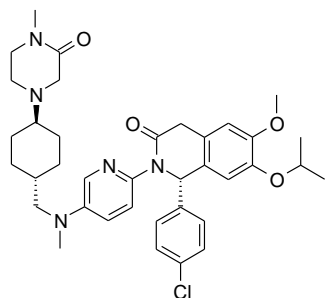


10

Суміш сполуки прикладу 122 (38 мг, 0,061 ммоль) та формальдегіду (0,046 мл, 37 % розчин, 10 екв., 0,612 ммоль) нагрівали при 80 °С впродовж 15 год. у EtOH (1 мл). Реакційну суміш концентрували досуха та залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елюювання у градієнтному режимі, ДХМ/ДХМ/MeOH 9: 1] 1:0 → 0:1) та отримували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (31 мг, 0,048 ммоль, 79 %). ВЕРХ:  $F_{Ret}=1,236$ ; РХ-МС:  $m/z$  646,4  $[M+H]^+$ .

15

Приклад 125: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.

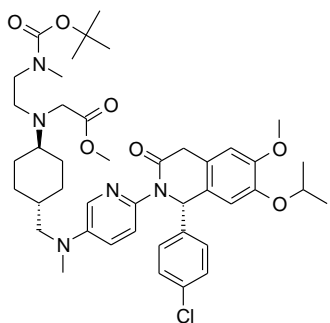


20

Шукану сполуку (140 мг, 0,221 ммоль, 45 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 125.1 (275 мг, 0,487 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 123. ВЕРХ:  $F_{Ret}=1,019$ ; РХ-МС:  $m/z$  660,4  $[M+H]^+$ .

25

Проміжний продукт 125.1: Метилловий ефір ([2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-{4-[(6-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-оцтової кислоти.

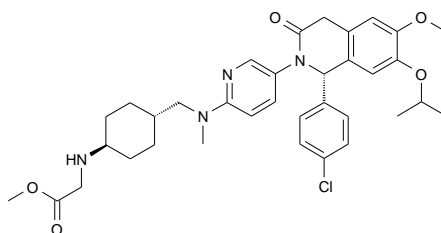


30

Шуканий проміжний продукт (84 мг, 0,107 ммоль, 90 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини зі сполуки прикладу 121 (75 мг, 0,118 ммоль) та N-Бос-(метиламіно)ацетальдегіду (24,54 мг, 0,142 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.2. ВЕРХ:  $F_{Ret}=1,256$ ; РХ-

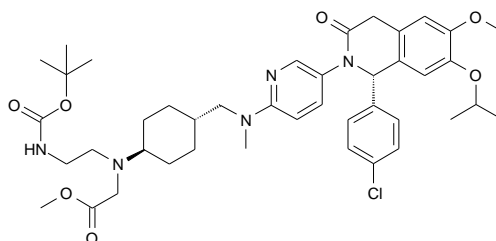
МС:  $m/z$  792,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 126: Метилловий ефір {4-[(5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти.



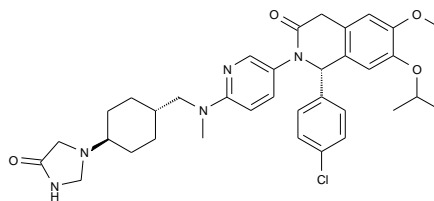
Шукану сполуку (250 мг, 0,39 ммоль, 29 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (470 мг, 1,36 ммоль) та проміжного продукту 130.3 (680 мг, 1,63 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $G_{tRet}=5,334$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  635,4  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 127.1: Метилловий ефір ((2-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-{4-[(5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил)-аміно)-оцтової кислоти.



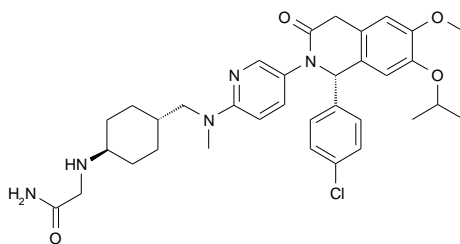
Шуканий проміжний продукт (24,6 мг, 0,032 ммоль, 41,8 %) отримували у вигляді білої твердої речовини зі сполуки прикладу 126 (48 мг, 0,076 ммоль) та N-Вос-2-аміноацетальдегіду (25,3 мг, 0,151 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.2. ВЕРХ:  $G_{tRet}=5,832$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  778,6  $[M+H]^+$ .

Приклад 128: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



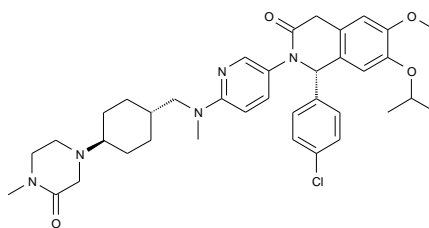
Суміш проміжного продукту 128.1 (153 мг, 0,23 ммоль) та 37 % водного розчину формальдегіду (0,17 мл, 2,32 ммоль) у EtOH (5 мл) герметизували у посудині та нагрівали впродовж 3,5 год. при 80 °С. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та отримане коричневате масло очищували за допомогою колонкової хроматографії, відповідно препаративної тонкошарової хроматографії, та отримували шукану сполуку (5 мг, 7,12 ммоль, 3 %) у вигляді безбарвної смолоподібної речовини. ВЕРХ:  $G_{tRet}=0,99$ ; РХ-МС:  $m/z$  632,2  $[M+H]^+$ . Крім того, проміжний продукт 129 (44,5 мг, 0,067 ммоль, 29 %) ідентифікували, як побічний продукт та виділяли з неочищеної реакційної суміші. ВЕРХ:  $G_{tRet}=1,01$ ; РХ-МС:  $m/z$  662,5  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 128.1: 2-{4-[(5-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно)-ацетамід.



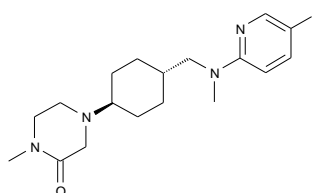
Шуканий проміжний продукт (154 мг, 0,23 ммоль, 100 %) отримували у вигляді білої твердої речовини зі сполуки прикладу 126 (149 мг, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 85.1. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=5,177$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  620,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 130: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



У герметизуєму колбу для проведення реакції поміщали фосфат калію (2,94 г, 13,45 ммоль), відкачували та нагрівали впродовж 1 год. при 100 °С. Колбу для проведення реакції заповнювали аргонем при КТ та потім додавали проміжний продукт 75.6 (2,35 г, 6,73 ммоль), проміжний продукт 130.1 (3,01 г, 6,73 ммоль), діоксан (45 мл) та (+/-)-транс-1,2-діаміноциклогексан (0,167 мл, 1,345 ммоль). Колбу для проведення реакції обережно відкачували (2×) та повторно заповнювали аргонем (2×) та додавали йодид міді(І) (0,256 г, 1,345 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 17 год. при 95 °С. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×) та водою (3×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елююванні сумішшю ДХМ – MeOH – 30 % водний розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$  (200:10:1), потім за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою забезпечувало одержання сіль з ТФК, яку екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Залишок кристалізували (EtOAc) та отримували шукану сполуку у вигляді білої кристалічної речовини (1,84 г, 41 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=0,98$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  660,7  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0,95 (q,  $J=11,77$  Гц, 2 H), 1,11 (t,  $J=11,81$  Гц, 2 H), 1,17 (d,  $J=5,85$  Гц, 3 H), 1,23 (d,  $J=5,85$  Гц, 3 H), 1,55-1,64 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 4 H), 2,23 (t,  $J=11,30$  Гц, 1 H), 2,67 (t,  $J=4,74$  Гц, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,04 (s, 2 H), 3,18 (t,  $J=4,84$  Гц, 2 H), 3,23-3,30 (m, 2 H), 3,61 (d,  $J=19,98$  Гц, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,96 (d,  $J=19,98$  Гц, 1 H), 4,34-4,50 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 6,52 (d,  $J=9,08$  Гц, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,21 (d,  $J=8,88$  Гц, 1 H), 7,36 (s, 4 H), 7,77 (s, 1 H).

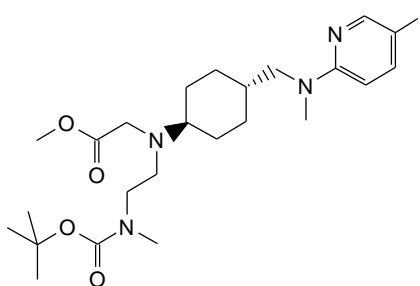
Проміжний продукт 130.1: 4-(4-[(5-Йодпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексил)-1-метилпіперазин-2-он.



До розчину проміжного продукту 130.2 (7,90 г, 13,06 ммоль) у ДХМ (130 мл) при 0 °С додавали ТФК (30,2 мл, 392 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2,5 год. Розчин концентрували та залишок екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Залишок розчиняли у MeOH (130 мл) при 0 °С, додавали

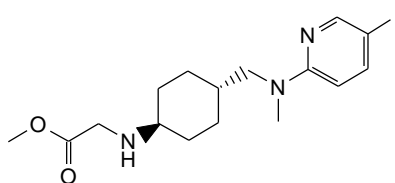
триетиламін (27,3 мл, 196 ммоль) та суміш перемішували впродовж 30 хвилин при КТ. Реакційну суміш концентрували та залишок екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елююванні сумішшю ДХМ – MeOH (20:1), кристалізація (діізопропіловий ефір) забезпечувала одержання шуканої сполуки у вигляді бежевих кристалів (4,90 г, 10,97 ммоль, 84 %). ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,75$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  443,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,89-1,00 (m, 2H), 1,04 – 1,13 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,16 – 2,26 (m, 1H), 2,61 – 2,68 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 3,13 – 3,19 (m, 2H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Проміжний продукт 130.2: Метилловий ефір [[2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-(4-{{(5-йодпіридин-2-іл)-метиламіно}-метил}-транс-циклогексил)аміно]-оцтової кислоти.



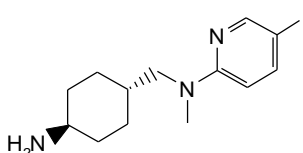
До розчину проміжного продукту 130.3 (5,80 г, 0,227 ммоль), AcOH (1,57 мл, 27,5 ммоль) у ДХМ (250 мл) при 0 °С додавали розчин трет-бутилового ефіру метил-(2-оксоетил)-карбамінової кислоти (2,86 г, 16,5 ммоль) у ДХМ (25 мл). Суміш перемішували впродовж 20 хвилин при 0 °С. Після додавання NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,83 г, 27,5 ммоль) охолоджуючу баню видаляли та суспензію перемішували впродовж 1 год. при КТ. До реакційної суміші обережно додавали 1М водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (250 мл), потім екстрагували за допомогою ДХМ (2×). Органічні фази сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елююванні сумішшю ДХМ – MeOH (98:2) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді бежевого масла (7,95 г, 13,15 ммоль, 96 %). ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,14$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  575,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 130.3: Метилловий ефір (4-{{(5-йодпіридин-2-іл)-метиламіно}-метил}-транс-циклогексил)аміно]-оцтової кислоти.



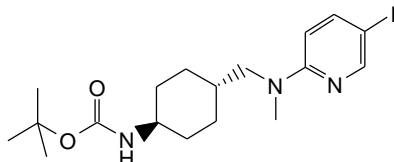
До розчину проміжного продукту 130.4 (6,28 г, 18 ммоль) у ДМФА (180 мл) при –10 °С послідовно додавали карбонат калію (7,46 г, 54 ммоль) та метил-2-бромацетат (1,75 мл, 18,9 ммоль). Суспензію перемішували впродовж 17 год. при температурі, рівній від –10 °С до КТ. Реакційну суміш концентрували та залишок екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та водою (2×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елююванні сумішшю ДХМ – MeOH – 30 % водний розчин NH<sub>4</sub>OH (200:10:1) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді бежевого масла (5,84 г, 13,86 ммоль, 77 %). ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,78$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  417,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 130.4: (Транс-4-аміноциклогексилметил)-(5-йодпіридин-2-іл)-метиламін.



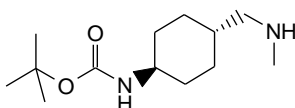
До розчину проміжного продукту 130.5 (26,5 г, 58,9 ммоль) у ДХМ (295 мл) при 0 °С додавали ТФК (136 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при 0 °С та додатково впродовж 1 години при КТ. Розчин концентрували, екстрагували 4М водним розчином NaOH (300 мл) та ДХМ (4×). Органічні фази сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні сумішшю ДХМ – MeOH – 30 % водний розчин NH<sub>4</sub>OH (60:10:1) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді бежевих кристалів (20,0 г, 57,4 ммоль, 97 %). ВЕРХ:  $D_{\text{Ret}}=0,68$  хвил.; РХ-МС: m/z 346,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 130.5: Трет-бутиловий ефір (4-[(5-йодпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.



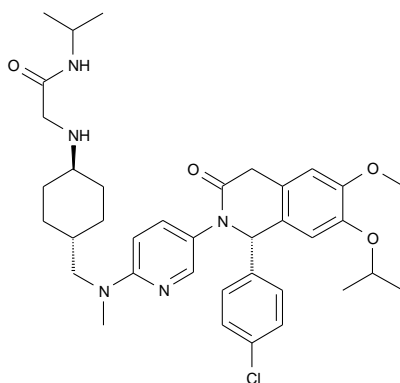
Суміш проміжного продукту 130.6 (22,4 г, 92 ммоль), 2-фтор-5-йодпіридину (21,4 г, 96 ммоль), карбонату калію (25,3 г, 183 ммоль) та ДМСО (305 мл) перемішували впродовж 21 години при 80 °С. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Залишок кристалізували (ТБМЕ) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевих кристалів (26,7 г, 59,4 ммоль, 65 %). ВЕРХ:  $D_{\text{Ret}}=1,40$  хвил.; РХ-МС: m/z 446,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 130.6: Трет-бутиловий ефір (транс-4-метиламінометил-циклогексил)-карбамінової кислоти.



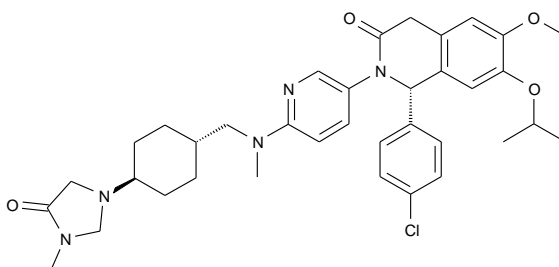
При перемішуванні до розчину трет-бутилового ефіру транс-(4-форміл-циклогексил)-карбамінової кислоти (50 г, 218 ммоль) та MeOH (2,2 л) при КТ додавали сіль CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> з HCl (15,75 г). Суміш перемішували впродовж 30 хвилин при КТ та потім охолоджували до 5 °С. Порціями впродовж 45 хвилин при 5 °С додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (72,9 г, 327 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при 5 °С та потім реакцію обережно зупиняли 1М водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (300 мл) та 2М NaOH. Отриману суспензію фільтрували через hyflo, промивали за допомогою MeOH та фільтрат концентрували. Залишок екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні сумішшю ДХМ – MeOH – 30 % водний розчин NH<sub>4</sub>OH (40:10:1) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді білої кристалічної речовини (22,5 г, 92 ммоль, 42 %). ТШХ: R<sub>f</sub>=0,33; РХ-МС: m/z 243,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 131: 2-{4-[(5-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піридин-2-іл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-ізопропілацетамід.



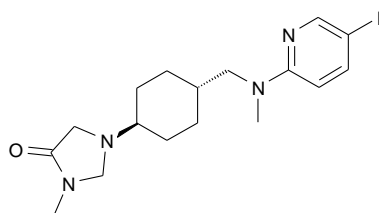
Суміш сполуки прикладу 126 (253 мг, 0,398 ммоль) та ізопропіламіну (3,41 мл, 3,41 ммоль) нагрівали впродовж 1,5 години у метанолі (3 мл) у мікрохвильовій печі при 120 °С. Суміш концентрували досуха та залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою (при елююванні сумішшю н-гептан – етилацетат) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (80 мг, 0,121 ммоль, 99 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{H}}=1,21$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  662,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 132: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (6,36 г, 9,74 ммоль, 57 %) отримували у вигляді жовтуватих кристалів з проміжного продукту 75.6 (100 мг, 0,289 ммоль) та проміжного продукту 132.1 (124 мг, 0,289) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{D}}=1,07$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  646,6  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 0,87-1,09 (m, 4 H), 1,15 (d,  $J=5,87$  Гц, 3 H), 1,20 (d,  $J=5,87$  Гц, 3 H), 1,51-1,85 (m, 5 H), 2,06-2,24 (m, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 3,08 (s, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 3,56 (d, 1 H), 3,71 (d,  $J=1,17$  Гц, 3 H), 3,93 (d,  $J=19,94$  Гц, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,27-4,47 (m, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 6,50 (d,  $J=9,38$  Гц, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,13-7,24 (m, 1 H), 7,33 (d,  $J=1,17$  Гц, 4 H), 7,74 (d,  $J=1,96$  Гц, 1 H).

Проміжний продукт 132.1: 1-(4-[(5-Іодпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексил)-3-метилімідазолідин-4-он.

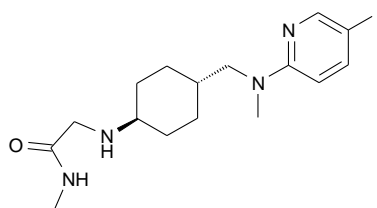


До розчину проміжного продукту 132.2 (13,0 г, 29,7 ммоль) та EtOH (99 мл) додавали 37 % водний розчин формальдегіду (22,09 мл, 297 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 16 год. при 80 °С. Суміш концентрували досуха та залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елююванні сумішшю ДХМ – MeOH – 30 % водний розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$  (200:20:1) та після кристалізації (діізопропіловий ефір – гексан) отримували шукану сполуку у вигляді білої кристалічної речовини (12,1 г, 28,0 ммоль, 94 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{D}}=0,94$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  429,3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,82-1,06 (m, 4H), 1,60 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 4,01 (s, 2H),



6,49 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Проміжний продукт 132.2: 2-(4-[[5-йодпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексиламіно)-N-метилацетамід.



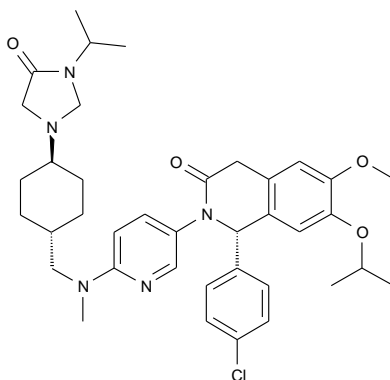
5

Суміш проміжного продукту 130.3 (12,9 г, 30,6 ммоль) та метиламіну (33 % у EtOH) (191 мл, 1,53 моля) перемішували 16 годин при 80 °С. Суміш концентрували досуха та залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні сумішшю ДХМ – MeOH – 30 % водний розчин NH<sub>4</sub>OH (200:20:1) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевого масла (13,0 г, 29,7 ммоль, 97 %). ВЕРХ: <sup>D</sup>t<sub>Ret</sub>=0,68 хвил.; РХ-МС: m/z 417,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Приклад 133: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-2-(6-[[4-(3-ізопропіл-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно]-піридин-3-іл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

15

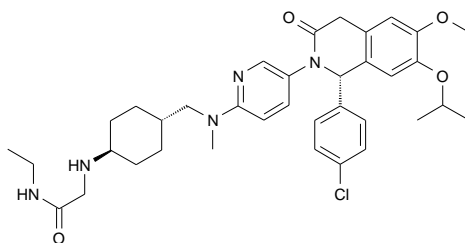


Суміш сполуки прикладу 131 (80 мг, 0,121 ммоль) та формальдегіду (0,090 мл, 37 % розчин, 10 екв., 1,208 ммоль) нагрівали впродовж 5 годин у 2-пропанолі (4 мл) при 85 °С. Суміш концентрували досуха та залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії із зворотною фазою. Фракції, які містять продукт, об'єднували та обробляли (додавання NaHCO<sub>3</sub>) та отримували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (46 мг, 0,068 ммоль, >98 %). ВЕРХ: <sup>H</sup>t<sub>Ret</sub>=1,40 хвил.; РХ-МС: m/z 674,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Проміжний продукт 134.1: 2-(4-[[5-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-2-іл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно)-N-етилацетамід.

25

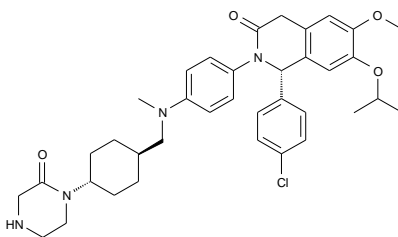


30

Шуканий проміжний продукт (120 мг, 0,178 ммоль, 52 %) отримували у вигляді білої твердої речовини зі сполуки прикладу 126 (217 мг, 0,34 ммоль) та етиламіну аналогічно одержанню проміжного продукту 85.1. ВЕРХ: <sup>G</sup>t<sub>Ret</sub>=5,521 хвил.; РХ-МС: m/z 648,3 [M+H]<sup>+</sup>.

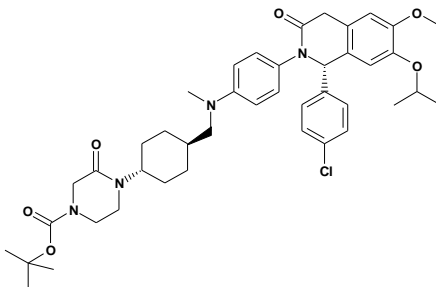
Приклад 135: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(2-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

35



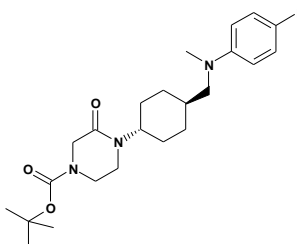
Суміш проміжного продукту 135.1 (110 мг, 0,148 ммоль) та 4 н. HCl у діоксані (0,738 мл, 2,95 ммоль, 20 екв.) перемішували при кімнатній температурі у діоксані (3 мл) впродовж 3 год. Суміш концентрували досуха та залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії із зворотною фазою (препаративна ВЕРХ). Фракції, які містять продукт, об'єднували та обробляли (додавання  $\text{NaHCO}_3$ , видалення ацетонітрилу та екстракція за допомогою ДХМ) та отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (24,2 мг, 0,038 ммоль, >99 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,54$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  646,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 135.1: Трет-бутиловий ефір 4-{4-[[{(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти.



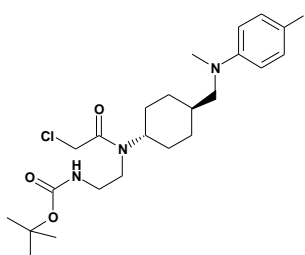
Шуканий проміжний продукт (110 мг, 0,148 ммоль, 24,3 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (210 мг, 0,607 ммоль) та проміжного продукту 135.2 (352 мг, 0,668 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $M_{Ret}=1,18$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  745,4  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 135.2: Трет-бутиловий ефір 4-(4-{{(4-йодфеніл)-метиламіно}-метил}-транс-циклогексил)-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти.



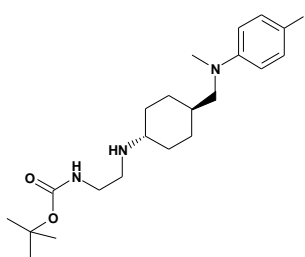
До розчину проміжного продукту 135.3 (0,51 г, 0,904 ммоль) у ДМФА (15 мл) додавали трет-бутоксид калію (0,230 г, 1,990 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 80 °С впродовж 5 годин. Реакційну суміш розводили толуолом та органічну фазу промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі та отримували побічні продукти. Водну фазу об'єднували та екстрагували за допомогою ДХМ та отримували неочищений шуканий продукт. Продукт очищували за допомогою автоматичної колонкової хроматографії з нормальною фазою (при елюванні сумішшю н-гептан – етилацетат) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневатого масла (350 мг, 0,66 ммоль, 99 %). ВЕРХ:  $M_{\text{rel}}^{\text{t}}=1.40$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  528,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 135.3: Трет-бутиловий ефір {2-[(2-хлорацетил)-(4-[(4-йодфеніл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексил)аміно]-етил}-карбамінової кислоти.



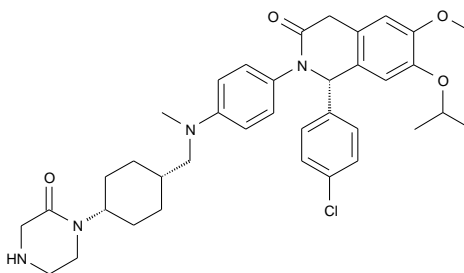
Розчин проміжного продукту 135.4 (0,50 г, 1,026 ммоль) у ДХМ (20 мл) поміщали у баню з льодом. Через 5 хвилин додавали ДІПЕА (0,537 мл, 3,08 ммоль), потім повільно додавали хлорацетилхлорид (0,099 мл, 1,231 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітись до КТ та через 1 годину вихідна речовина вичерпалась. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та сольовим розчином. Неочищений продукт очищували за допомогою автоматичної колонкової хроматографії з нормальною фазою (при елюванні за допомогою н-гептан – етилацетат) та отримували шукану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (0,51 г, 0,904 ммоль). ВЕРХ:  $M_{\text{rel}}=1,42$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  564,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 135.4: Трет-бутиловий ефір [2-(4-[[4-іодфеніл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно)-етил]-карбаминової кислоти.



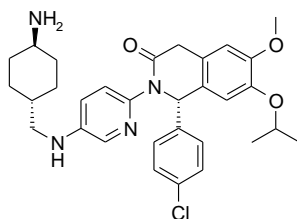
Шуканий проміжний продукт 135.4 (0,50 г, 1,026 ммоль) отримували у вигляді безбарвного масла з проміжного продукту 105.4 (1,54 г, 3,58 ммоль) та N-Вос-2-аміноацетальдегіду (1,139 г, 7,16 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 52. ВЕРХ:  $M_{tRet}=0,98$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  488,2  $[M+H]^+$ .

20      Приклад 136: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(2-оксопіперазин-1-іл)-цис-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



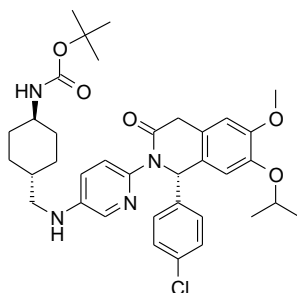
25 Суміш проміжного продукту 135.1 (110 мг, 0,148 ммоль) та 4 н. HCl у діоксані (0,738 мл, 2,95 ммоль, 20 екв.) перемішували при кімнатній температурі у діоксані (3 мл) впродовж 3 годин. Суміш концентрували досуха та залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії із зворотною фазою (препаративна ВЕРХ). Фракції, які містять продукт, об'єднували та обробляли (додавання NaHCO<sub>3</sub>, видалення ацетонітрилу та екстракція за допомогою ДХМ) та отримували 30 шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (12,3 мг, 0,019 ммоль, >99 %). ВЕРХ: <sup>1</sup>H<sub>Rel</sub>=1,52 хвил.; РХ-МС: m/z 646,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 137: (S)-2-{5-[(Транс-4-аміноциклогексилметил)аміно]-піридин-2-іл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропоксн-6-метоксн-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



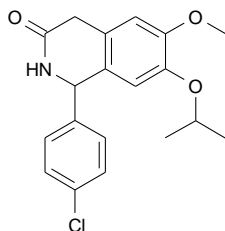
Шукану сполуку (111 мг, 0,203 ммоль, кількісний вихід) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з проміжного продукту 137.1 (132 мг, 0,203 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 77.3. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,937$ ; РХ-МС:  $m/z$  549,4  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 137.1: Трет-бутиловий ефір [4-({6-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іламіно}-метил)-транс-циклогексил]-карбамінової кислоти.



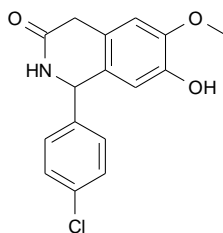
Шуканий проміжний продукт (132 мг, 0,203 ммоль, 28 %) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з проміжного продукту 120.1 (367 мг, 0,850 ммоль) та проміжного продукту 75.6 (250 мг, 0,708 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,455$ ; РХ-МС:  $m/z$  649,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 138.1: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



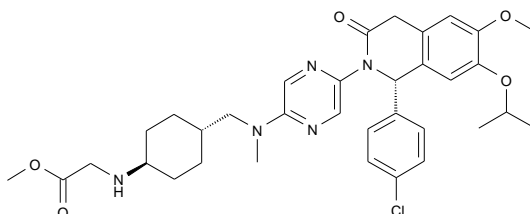
До розчину проміжного продукту 138.2 (150 г, 329 ммоль) у ДМФА (650 мл) послідовно додавали карбонат цезію (125 г, 658 ммоль) та 2-йодпропан (100 мл, 988 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали при 55 °С впродовж 3 год. Реакційну суміш при перемішуванні повільно виливали у 2 л охолодженої льодом води. Отриману суміш двічі екстрагували за допомогою 3 л EtOAc, потім двічі промивали за допомогою 1 л води та 0,5 л сольового розчину. Концентрування у вакуумі забезпечувало одержання неочищеної твердої речовини, яку перемішували у 100 мл EtOAc при КТ, потім фільтрування та сушка забезпечували одержання шуканого проміжного продукту (97,2 г, 281 ммоль, 85 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,99$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  346,2  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,16 (dd,  $J=18,94$ , 6,05 Гц, 6 H), 3,28-3,54 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,32-4,47 (m, 1 H), 5,53 (d,  $J=3,90$  Гц, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 7,36 (d, 2 H), 8,49 (d,  $J=3,90$  Гц, 1 H).

Проміжний продукт 138.2: 1-(4-Хлорфеніл)-7-гідрокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



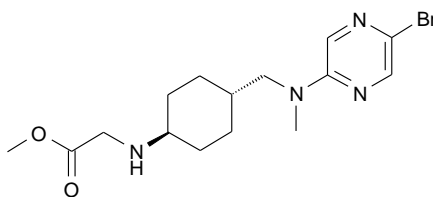
До суспензії 4-гідрокси-3-метоксифенілацетонітрилу (150 г, 0,919 моля) у 85 % фосфорній кислоті (877 мл, 15,000 моля) додавали 4-хлорбензальдегід (168 г, 1,195 моля), потім реакційну суміш нагрівали при 120 °С впродовж 2 год. Після охолодження до 90 °С реакційну суміш при перемішуванні повільно виливали у 4 л охолодженої льодом води. Отриману суспензію перемішували при КТ впродовж 2 год., потім фільтрували та 4 рази промивали за допомогою 500 мл води. Неочищену та вологу речовину перемішували у ацетонітрилі (1 л) при КТ впродовж 1 год., потім фільтрування та сушка забезпечували одержання шуканого проміжного продукту (163,6 г, 0,539 моля, 58,6 %). ВЕРХ:  $E_{tRet}=4,20$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  304,0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 3,25-3,53 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 5,47 (d,  $J=3,12$  Гц, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 7,37 (d, 2 H), 8,42 (d,  $J=3,51$  Гц, 1 H), 8,86 (br. s., 1 H).

Приклад 139: Метилловий ефір {4-[(5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти.



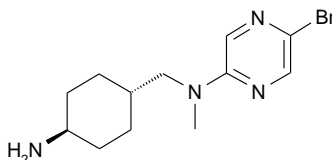
Шукану сполуку (300 мг, 0,467 ммоль, 41 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 139.1 (400 мг, 1,145 ммоль) та проміжного продукту 75.6 (472 мг, 1,26 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75: ВЕРХ:  $D_{tRet}=1,40$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  446,4  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 139.1: Метилловий ефір (4-[(5-бромпіразин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти.



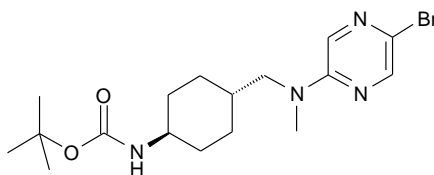
Шуканий проміжний продукт (570 мг, 1,52 ммоль, 54 %) отримували у вигляді бежевих кристалів з проміжного продукту 139.2 (850 мг, 2,81 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 130.3. ВЕРХ:  $D_{tRet}=0,68$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  371/373  $[M]^+$ .

Проміжний продукт 139.2: (Транс-4-аміноциклогексилметил)-(5-бромпіразин-2-іл)-метиламін.



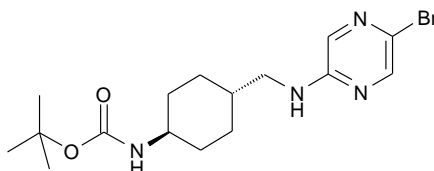
Шуканий проміжний продукт (17,0 г, 55,7 ммоль, 99 %) отримували у вигляді жовтуватих кристалів з проміжного продукту 139.3 (22,5 г, 55,8 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 130.4. ВЕРХ:  $D_{tRet}=0,64$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  299/301  $[M]^+$ .

Проміжний продукт 139.3: Трет-бутиловий ефір (4-[(5-бромпіразин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил)-карбаминової кислоти.



При перемішуванні до суміші проміжного продукту 139.4 (16,6 г, 42,7 ммоль), ацетонітрилу (2 л) та 37 % водного розчину формальдегіду (318 мл) при 10 °С додавали  $\text{NaCNBH}_4$  (5,36 г, 85 ммоль). Повільно додавали 4М  $\text{HCl}$  та значення рН змінювали від 8,4 до 2,3. Реакційну суміш перемішували впродовж 4 год. при температурі, рівній 10 – 16 °С, підтримуючи значення рН рівним 2,3 (додавання 4М  $\text{HCl}$ ). Додавали другу порцію  $\text{NaCNBH}_4$  (5,36 г, 85 ммоль) та значення рН вимірювали від 6,9 до 2,3 (додавання 4М  $\text{HCl}$ ). Реакційну суміш перемішували впродовж ще 1 години при 16 °С, підтримуючи значення рН рівним 2,3 (додавання 4М  $\text{HCl}$ ) та потім концентрували. Залишок екстрагували водою та ДХМ (2×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елююванні сумішшю  $\text{EtOAc}$  - гептан (1:2) після кристалізації (ТБМЕ) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді білої кристалічної речовини (13,53 г, 33,9 ммоль, 79 %). ВЕРХ:  $D_{\text{Ret}}=1,30$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  399/401  $[\text{M}]^+$ .

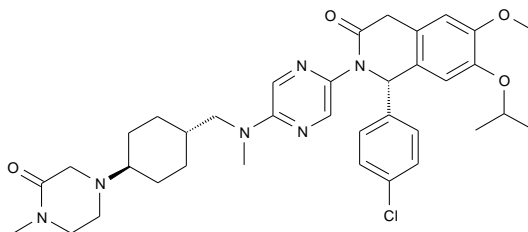
Проміжний продукт 139.4: Трет-бутиловий ефір {4-[(5-бромпіразин-2-іламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.



20

При перемішуванні до розчину трет-бутилового ефіру транс-(4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (30 г, 132 ммоль), 2-аміно-5-бромпіразину (20,67 г, 119 ммоль) та ДХМ (650 мл) при 20 °С додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (42,0 г, 198 ммоль) та  $\text{AcOH}$  (22,67 мл, 396 ммоль) (слабкий розігрів). Реакційну суміш перемішували впродовж 18 год. при КТ. Реакцію обережно зупиняли шляхом повільного додавання 1М водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  (1 л). Після перемішування впродовж 1 години при КТ органічну фазу відділяли та водну фазу екстрагували додатковою кількістю ДХМ (600 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елююванні за допомогою  $\text{EtOAc}$  - гептан (1:1) після кристалізації (ТБМЕ) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді жовтуватих кристалів (24,3 г, 62,4 ммоль, 47 %). ВЕРХ:  $D_{\text{Ret}}=1,30$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  385/387  $[\text{M}]^+$ .

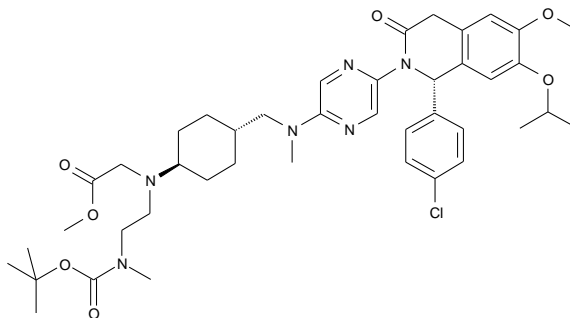
Приклад 140: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-метокси-2-(5-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



До розчину проміжного продукту 140.1 (175 мг, 0,213 ммоль) у діоксані (2,13 мл) при 0 °С додавали 4М  $\text{HCl}$  (діоксан) (2,66 мл, 10,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1,5 год. Розчин концентрували та при 0 °С залишок розчиняли у  $\text{MeOH}$  (2,13 мл), додавали триетиламін (0,445 мл, 3,19 ммоль) та суміш перемішували впродовж 1 години при КТ. Реакційну суміш екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2×) та 1М водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ .

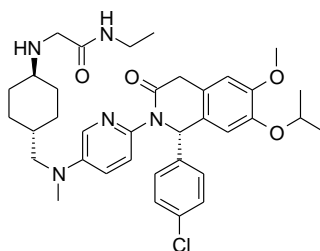
(1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елююванні сумішшю ДХМ – MeOH (20:1) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді жовтуватої спіненої речовини (118 мг, 0,177 ммоль, 83 %). ВЕРХ:  $D_{\text{Ret}}=0,97$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  661,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 140.1: Метилловий ефір ([2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-{4-[[{5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-оцтової кислоти.



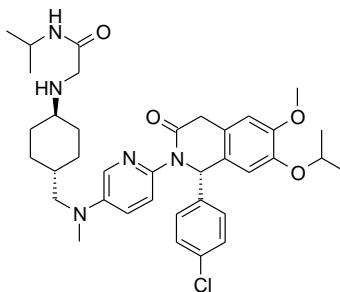
Шуканий проміжний продукт (180 мг, 0,219 ммоль, 91 %) отримували у вигляді жовтуватої спіненої речовини зі сполуки прикладу 139 (154 мг, 0,240 ммоль) та трет-бутилового ефіру метил-(2-оксоетил)-карбамінової кислоти (49,8 мг, 0,288 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 130.2. ВЕРХ:  $D_{\text{Ret}}=1,36$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  793,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 141: 2-{4-[[{6-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-етилацетамід.



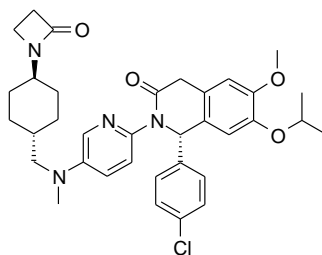
Шукану сполуку (73 мг, 0,113 ммоль, 63 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини зі сполуки прикладу 120 (100 мг, 0,178 ммоль) та 2-бром-N-етилацетаміду (43 мг, 0,249 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.1. ВЕРХ:  $F_{\text{Ret}}=1,016$ ; РХ-МС:  $m/z$  648,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 142: 2-{4-[[{6-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-ізопропілацетамід.



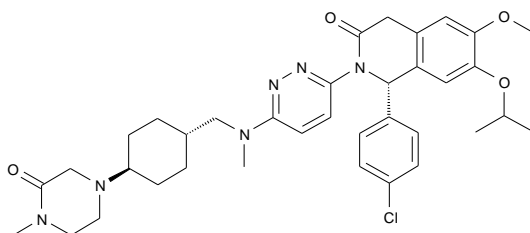
Шукану сполуку (75 мг, 0,113 ммоль, 64 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини зі сполуки прикладу 120 (100 мг, 0,178 ммоль) та 2-бром-N-ізопропілацетаміду (42 мг, 0,231 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.1. ВЕРХ:  $F_{\text{Ret}}=1,035$ ; РХ-МС:  $m/z$  662,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 143: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(2-оксоазетидин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



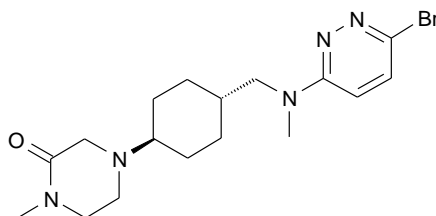
До розчину сполуки прикладу 120 (125 мг, 0,222 ммоль) у ДХМ (3 мл) при 0 °С послідовно додавали ДМАП (1,356 мг, 0,0011 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,093 мл, 0,666 ммоль) та 3-хлорпропіонілхлорид (31 мг, 0,244 ммоль). Потім баню з льодом видаляли та жовтий розчин перемішували впродовж 1 год. Потім суміш виливали в ДХМ та промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Після розділення фаз органічну фазу промивали за допомогою H<sub>2</sub>O та водну фазу повторно екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані екстракти 1 раз промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували досуха. Потім залишок розчиняли в ДХМ (5 мл) та додавали NaN (60 % у мінеральному маслі, 13,62 мг, 0,341 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 15 год. Потім реакцію зупиняли водою, виливали у воду та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували досуха. Неочищений залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/EtOH 9: 1] 1:0 → 0:1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини (102 мг, 0,165 ммоль, 97 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{F}}=1,294$ ; РХ-МС:  $m/z$  617,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 144: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридазин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (13 мг, 0,019 ммоль, 11 %) отримували у вигляді жовтуватої спіненої речовини з проміжного продукту 75.6 (61 мг, 0,175 ммоль) та проміжного продукту 144.1 (77 мг, 0,192 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{D}}=0,93$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  661,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 144.1: 4-(4-[(6-Бромпіридазин-3-іл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексил)-1-метилпіперазин-2-он.

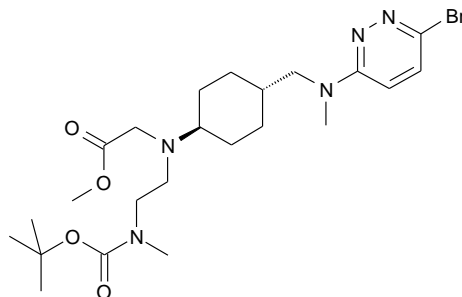


До розчину проміжного продукту 144.2 (335 мг, 0,628 ммоль) у діоксані (6,28 мл) при КТ додавали 4М НСІ (діоксан) (7,84 мл, 31,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 0,5 год. Розчин концентрували та залишок розчиняли у MeOH (6,28 мл) при 0 °С, додавали триетиламін (1,31 мл, 9,41 ммоль) та суміш перемішували впродовж 50 хвилин при КТ. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні сумішшю ДХМ – MeOH (10:1) забезпечувало одержання шуканої сполуки



у вигляді бежевих кристалів (230 мг, 0,575 ммоль, 92 %). ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,54$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  396/398  $[M]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  0,90-1,02 (m, 2H), 1,07 – 1,17 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,03 (m, 5H), 3,17 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,49 (d, 1H).

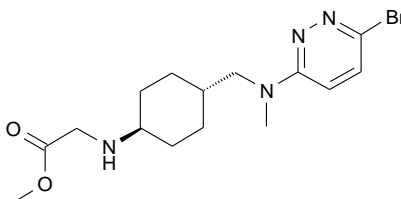
- 5 Проміжний продукт 144.2: Метилловий ефір {(4-[(6-бромпіридазин-3-іл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексил)-[2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-аміно}-оцтової кислоти.



- 10 Шуканий проміжний продукт (342 мг, 0,641 ммоль, 96 %) отримували у вигляді бежевого масла з проміжного продукту 144.3 (250 мг, 0,667 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 130.2. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,96$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  528/530  $[M]^+$ .

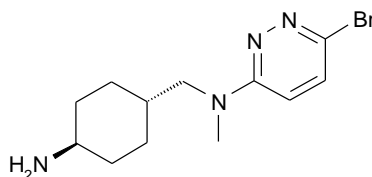
Проміжний продукт 144.3: Метилловий ефір (4-[(6-бромпіридазин-3-іл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти.

15



- 20 Шуканий проміжний продукт (500 мг, 1,33 ммоль, 50 %) отримували у вигляді бежевих кристалів з проміжного продукту 144.4 (800 мг, 2,65 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 130.3. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,57$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  371/373  $[M]^+$ .

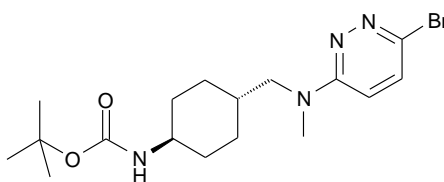
Проміжний продукт 144.4: (Транс-4-аміноциклогексилметил)-(6-бромпіридазин-3-іл)-метиламін.



25

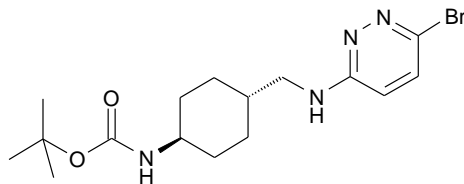
Шуканий проміжний продукт (800 мг, 2,65 ммоль, 96 %) отримували у вигляді бежевої спіненої речовини з проміжного продукту 144.5 (1,15 г, 2,76 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 130.4. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,52$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  299/301  $[M]^+$ .

- 30 Проміжний продукт 144.5: Трет-бутиловий ефір (4-[(6-бромпіридазин-3-іл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.



- 35 Шуканий проміжний продукт (1,208 г, 2,90 ммоль, 40 %) отримували у вигляді жовтуватих кристалів з проміжного продукту 144.6 (2,80 г, 7,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 139.3. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,10$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  399/401  $[M]^+$ .

Проміжний продукт 144.6: Трет-бутиловий ефір {4-[(6-бромпіридазин-3-іламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.

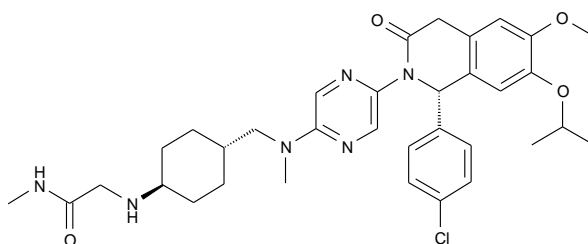


5

Шуканий проміжний продукт (2,0 г, 5,19 ммоль, 32 %) отримували у вигляді білої кристалічної речовини з трет-бутилового ефіру транс-(4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (3,63 г, 15,97 ммоль) та 6-бромпіридазин-3-іламіну (2,58 г, 14,37 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 139.4. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,00$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  385/387  $[M]^+$ .

10

Приклад 145: 2-{4-[(5-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-метилацетамід.

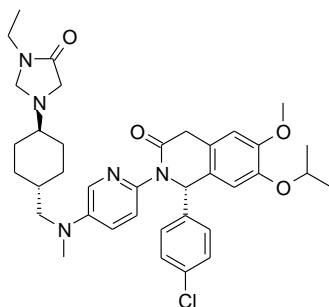


15

Шукану сполуку (115 мг, 0,154 ммоль, 85 %) отримували у вигляді помаранчевої спіненої речовини зі сполуки прикладу 139 (116 мг, 0,181 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 132.2. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,93$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  635,5  $[M+H]^+$ .

Приклад 146: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-2-{5-[(4-(3-етил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил)-метиламіно]-піридин-2-іл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

20

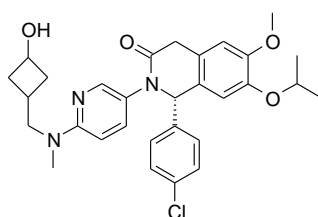


25

Суміш сполуки прикладу 141 (63 мг, 0,097 ммоль) та формальдегіду (0,074 мл, 37 % розчин, 10 екв., 0,612 ммоль) у EtOH (3 мл) нагрівали впродовж 48 год. при 60 °С. Суміш концентрували досуха та залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/MeOH 9: 1] 1:0 → 1:1) та отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (64 мг, 0,097 ммоль, 100 %), ВЕРХ:  $F_{Ret}=1,132$ ; РХ-МС:  $m/z$  660,3  $[M+H]^+$ .

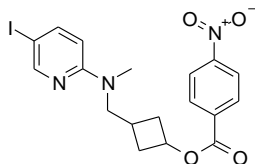
30

Приклад 147: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-2-{6-[(3-гідроксициклобутилметил)-метиламіно]-піридин-3-іл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



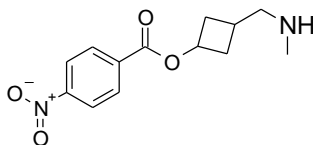
Шукану сполуку (4 мг, 0,007 ммоль, 7 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 147.2 (65 мг, 0,104 ммоль) та проміжного продукту 75.6 (36 мг, 0,104 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=0,989$ ; РХ-МС:  $m/z$  536,4  $[M+H]^+$ .

- 5 Проміжний продукт 147.2: 3-[[5-йодпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил}-циклобутиловий ефір 4-нітробензойної кислоти.



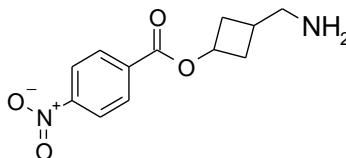
- 10 До розчину проміжного продукту 147.3 (311 мг, 0,590 ммоль) у 3-етилпентан-3-олі (3 мл) додавали 2-бром-5-йодпіридин (184 мг, 0,649 ммоль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,247 мл, 1,769 ммоль). Жовту суспензію опромінювали у мікрохвильовій печі при  $150^\circ\text{C}$  впродовж 8 год. Після охолодження суміш виливали у  $\text{EtOAc}$  та воду. Після розділення фаз водну фазу ще двічі екстрагували за допомогою  $\text{EtOH}$ . Об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ , насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/ $\text{EtOH}$  9:1] 1:0 → 0:1)) та отримували шукану сполуку (66 мг, 0,104 ммоль, 17 %), ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,454$ ; РХ-МС:  $m/z$  468,2  $[M+H]^+$ .

- 20 Проміжний продукт 147.3: 3-Метиламінометилциклобутиловий ефір 4-нітробензойної кислоти.



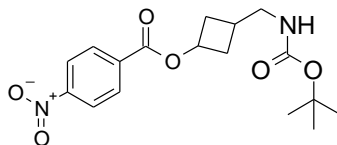
- 25 До розчину проміжного продукту 147.4 (1,811 г, 6,32 ммоль) у суміші ДХМ (50 мл) та  $\text{MeOH}$  (5 мл) при КТ додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,321 мл, 9,48 ммоль). До отриманої суспензії при КТ послідовно додавали  $\text{AcOH}$  (1,266 мл, 22,11 ммоль), формальдегід (37 % у воді, 0,941 мл, 12,64 ммоль) та  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,82 г, 12,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім розводили за допомогою ДХМ та промивали 2М водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2×). Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/ $\text{EtOH}$ /водний розчин  $\text{NH}_3$  90:9: 1] 1:0 → 0:1)) та отримували шукану сполуку (311 мг, 0,590 ммоль, 9 %) у вигляді світло-жовтого масла, ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=0,683$ ; РХ-МС:  $m/z$  265,2  $[M+H]^+$ .

- 35 Проміжний продукт 147.4: Сіль з  $\text{HCl}$  3-амінометилциклобутилового ефіру 4-нітробензойної кислоти.



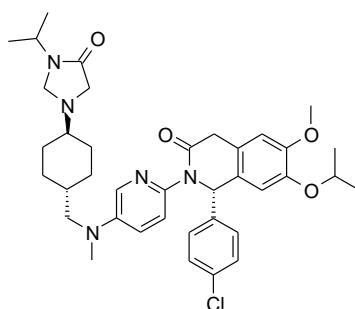
- 40 До розчину проміжного продукту 147.5 (5,15 г, 11,76 ммоль) у  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 мл) додавали розчин  $\text{HCl}$  (1М в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 47 мл, 47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 24 год. Осад збирали фільтруванням та осад на фільтрі промивали за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$ , сушили у вакуумі та отримували шуканий проміжний продукт у вигляді безбарвної твердої речовини (2,906 г, 10,14 ммоль, 86 %), ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=0,885$ ; РХ-МС:  $m/z$  251,2  $[M]^+$ .

- 45 Проміжний продукт 147.5: 3-(Трет-бутоксикарбоніламінометил)-циклобутиловий ефір 4-нітробензойної кислоти.



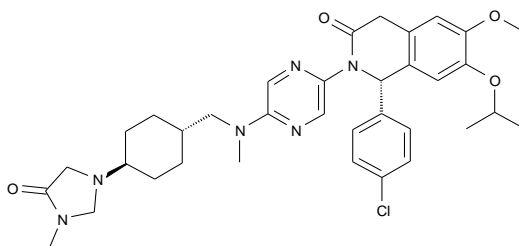
До охолодженого льодом розчину трет-бутилового ефіру (3-гідроксициклобутилметил)-карбамінової кислоти (6,98 г, 34,7 ммоль), 4-нітробензойної кислоти (11,59 г, 69,4 ммоль) та трифенілфосфіну (18,19 г, 69,4 ммоль) у ТГФ (1 л) додавали розчин діізопропілазодикарбоксилату (14,76 г, 69,4 ммоль) у ТГФ (10 мл). Після видалення бані з льодом суміш перемішували при КТ впродовж 15 год. Суміш концентрували досуха та маслоподібний залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою (елювання за допомогою ДХМ) та отримували шуканий проміжний продукт у вигляді жовтої твердої речовини (9,89 г, 22,58 ммоль, 65 %), ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{F}}=1,354$ ; РХ-МС:  $m/z$  368,3  $[M+NH_4]^+$ .

Приклад 148: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-2-(5-([4-(3-ізопропіл-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно)-піридин-2-іл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



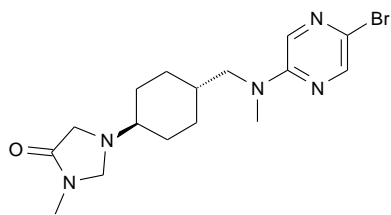
Шукану сполуку (68 мг, 0,101 ммоль, 89 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини зі сполуки прикладу 142 (75 мг, 0,113 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 146. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{F}}=1,165$ ; РХ-МС:  $m/z$  674,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 149: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



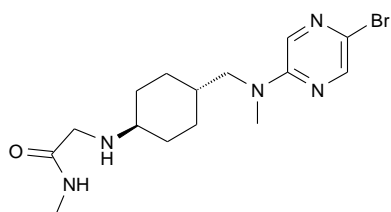
Шукану сполуку (1,23 г, 1,88 ммоль, 33 %) отримували у вигляді білуватих кристалів з проміжного продукту 75.6 (2,00 г, 5,73 ммоль) та проміжного продукту 149.1 (2,21 г, 5,73 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{D}}=1,15$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  647,6  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 0,93-1,12 (m, 4 H), 1,23 (dd,  $J=16,35$ , 6,05 Гц, 6 H), 1,64 (d,  $J=10,90$  Гц, 3 H), 1,81 (d,  $J=10,90$  Гц, 2 H), 2,18 (t,  $J=10,29$  Гц, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,11 (s, 2 H), 3,35-3,42 (m, 2 H), 3,60 (d,  $J=19,38$  Гц, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,81 (d,  $J=19,38$  Гц, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,52 (квінтет,  $J=6,05$  Гц, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,34 (s, 4 H), 7,91 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H).

Проміжний продукт 149.1: 1-(4-([5-Бромпіразин-2-іл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексил-3-метилімідазолідин-4-он.



Шуканий проміжний продукт (10,4 г, 26,9 ммоль, 96 %) отримували у вигляді бежевих кристалів з проміжного продукту 149.2 (10,5 г, 28,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 132.1. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,85$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  382/384  $[M]^+$ .

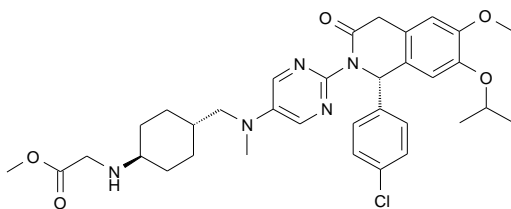
Проміжний продукт 149.2: 2-(4-[(5-Бромпіразин-2-іл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексиламіно)-N-метилацетамід.



10

Шуканий проміжний продукт (10,7 г, 28,6 ммоль, 93 %) отримували у вигляді білої кристалічної речовини з проміжного продукту 139.1 (12,0 г, 30,7 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 132.2. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,71$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  370/372  $[M]^+$ .

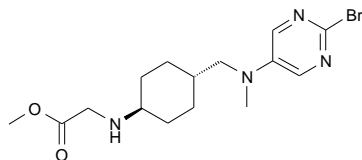
Приклад 150: Метилловий ефір {4-[(2-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піримідин-5-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти.



20

Шукану сполуку (68 мг, 0,104 ммоль, 30 %) отримували у вигляді жовтуватої спіненої речовини з проміжного продукту 75.6 (120 мг, 0,344 ммоль) та проміжного продукту 150.1 (142 мг, 0,378 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,93$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  636,4  $[M+H]^+$ .

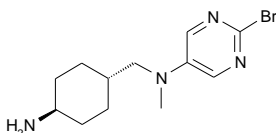
Проміжний продукт 150.1: Метилловий ефір (4-[(2-бромпіримідин-5-іл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти.



30

Шуканий проміжний продукт (540 мг, 1,44 ммоль, 54 %) отримували у вигляді білої кристалічної речовини з проміжного продукту 150.2 (830 мг, 2,64 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 130.3. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,55$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  371/373  $[M]^+$ .

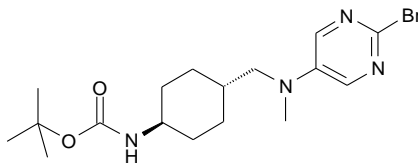
Проміжний продукт 150.2: (Транс-4-аміноциклогексилметил)-(2-бромпіримідин-5-іл)-метиламін.



35

Шуканий проміжний продукт (830 мг, 2,64 ммоль, 97 %) отримували у вигляді білої спіненої речовини з проміжного продукту 150.3 (1,10 г, 2,73 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 130.4. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,54$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  299/301  $[M]^+$ .

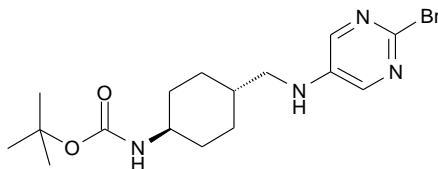
5 Проміжний продукт 150.3: Трет-бутиловий ефір (4-[(2-бромпіримідин-5-іл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.



10 Шуканий проміжний продукт (820 мг, 2,03 ммоль, 81 %) отримували у вигляді жовтуватих кристалів з проміжного продукту 150.4 (1,0 г, 2,52 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 139.3. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,14$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  399/401  $[M]^+$ .

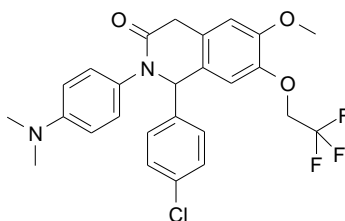
Проміжний продукт 150.4: Трет-бутиловий ефір {4-[(2-бромпіримідин-5-іламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.

15



20 Шуканий проміжний продукт (2,71 г, 6,82 ммоль, 49 %) отримували у вигляді білої кристалічної речовини з трет-бутилового ефіру транс-(4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (3,19 г, 14,03 ммоль) та 2-бромпіримідин-5-іламіну (2,20 г, 12,63 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 139.4. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,08$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  385/387  $[M]^+$ .

Приклад 151: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(2,2,2-трифторетокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.

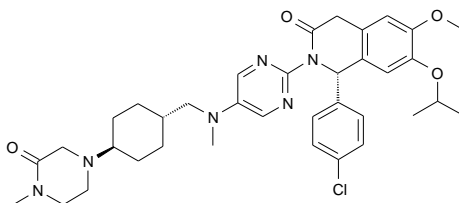


25

30 До розчину проміжного продукту 26.3 (100 мг, 0,236 ммоль) та ДМФА (2,0 мл) додавали 2,2,2-трифторетилловий ефір толуол-4-сульфонової кислоти (72,1 мг, 0,284 ммоль) та карбонат калію (65,4 мг, 0,473 ммоль). Суміш перемішували впродовж 15 хвилин при 140 °С. Реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ (2×) та 1М водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×). Органічні фази сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елююванні сумішшю EtOAc – гептан забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді бежевої спіненої речовини (42 мг, 0,083 ммоль, 35 %). ВЕРХ:  $D_{Ret}=6,02$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  505,4  $[M+H]^+$ .

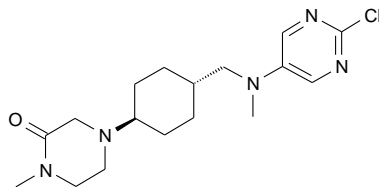
35

Приклад 152: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(4-метил-3-оксо-піперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піримідин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (7,0 мг, 0,010 ммоль, 4,5 %) отримували у вигляді помаранчевої спіненої речовини з проміжного продукту 75.6 (80 мг, 0,229 ммоль) та проміжного продукту 152.1 (90 мг, 0,252 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,91$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  661,5  $[M+H]^+$ .

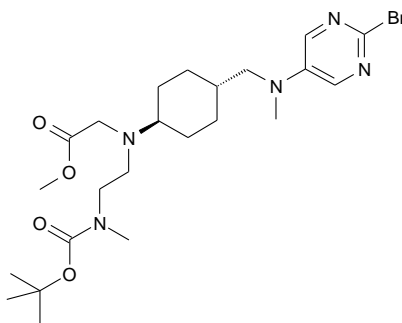
5 Проміжний продукт 152.1: 4-(4-((2-Хлорпіримідин-5-іл)-метиламіно)-метил)-транс-циклогексил)-1-метилпіперазин-2-он.



10 Шуканий проміжний продукт (99 мг, 0,278 ммоль, 85 %) отримували у вигляді жовтуватих кристалів з проміжного продукту 152.2 (175 мг, 0,328 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 144.1. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,54$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  352,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 152.2: Метилловий ефір {(4-((2-бромпіримідин-5-іл)-метиламіно)-метил)-транс-циклогексил)-[2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-аміно}-оцтової кислоти.

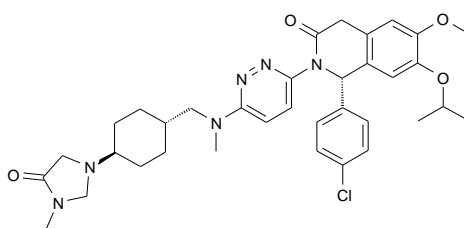
15



Шуканий проміжний продукт (180 мг, 0,337 ммоль, 84 %) отримували у вигляді бежевого масла з проміжного продукту 150.1 (150 мг, 0,40 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 130.2. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,01$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  528/530  $[M]^+$ .

20

Приклад 153: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридазин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

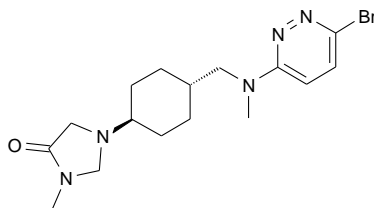


25

Шукану сполуку (2,0 мг, 0,010 ммоль, 1,7 %) отримували у вигляді жовтуватої спіненої речовини з проміжного продукту 75.6 (60 мг, 0,172 ммоль) та проміжного продукту 153.1 (77 мг, 0,189 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,06$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  647,2  $[M+H]^+$ .

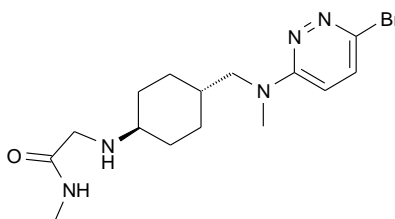
30

Проміжний продукт 153.1: 1-(4-((6-Бромпіридазин-3-іл)-метиламіно)-метил)-транс-циклогексил)-3-метилімідазолідин-4-он.



Шуканий проміжний продукт (192 мг, 0,497 ммоль, 94 %) отримували у вигляді білої кристалічної речовини з проміжного продукту 153.2 (195 мг, 0,527 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 132.1. ВЕРХ:  $D_{tRet}=0,65$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  382/384  $[M]^+$ .

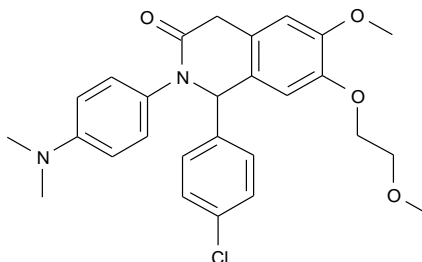
Проміжний продукт 153.2: 2-(4-[(6-Бромпіридазин-3-іл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексиламіно)-N-метилацетамід.



10

Шуканий проміжний продукт (200 мг, 0,513 ммоль, 96 %) отримували у вигляді бежевої спіненої речовини з проміжного продукту 144.3 (200 мг, 0,533 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 132.2. ВЕРХ:  $D_{tRet}=0,49$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  370/372  $[M]^+$ .

Приклад 154: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(2-метокси-етокси)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

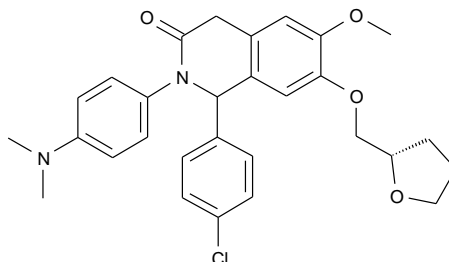


20

До розчину проміжного продукту 26.3 (60 мг, 0,137 ммоль) та ДМФА (0,27 мл) додавали 2-брометилметилловий ефір (20,9 мг, 0,150 ммоль) та карбонат калію (28,4 мг, 0,205 ммоль). Суміш перемішували впродовж 90 хвилин при 100 °С. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та сумішшю вода – сольовий розчин 9:1 (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні сумішшю EtOAc - гептан (1:4) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді бежевої спіненої речовини (20 мг, 0,041 ммоль, 30 %). ВЕРХ:  $D_{tRet}=1,13$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  481,4  $[M+H]^+$ .

25

Приклад 155: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)-метокси]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



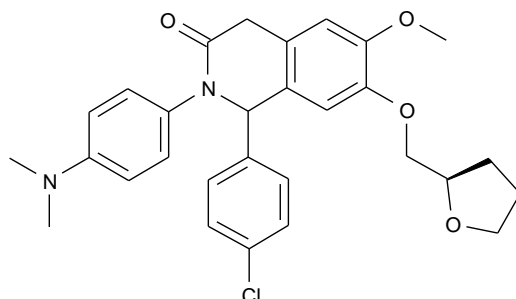
30

Шукану сполуку (23 мг, 0,045 ммоль, 39 %) отримували у вигляді бежевої спіненої речовини з проміжного продукту 26.3 (50 мг, 0,114 ммоль) та (S)-терагідрофурфурилового спирту (17,8 мг,



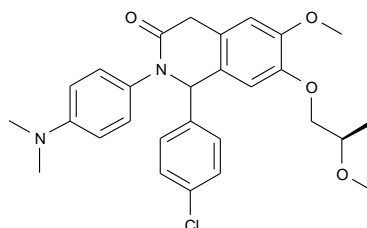
0,171 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 156. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,18$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  507,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 156: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-[(R)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



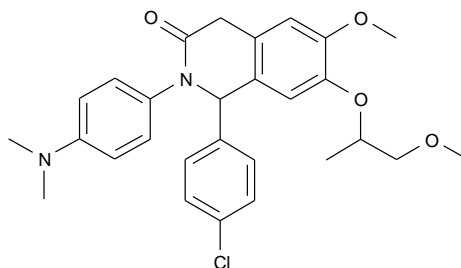
До розчину проміжного продукту 26.3 (50 мг, 0,114 ммоль) у ТГФ (0,57 мл) при 0 °С послідовно додавали (R)-тетрагідрофурфуриловий спирт (17,8 мг, 0,171 ммоль), трифенілфосфін (48,8 мг, 0,182 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилат (34,3 мг, 0,160 ммоль). Суміш перемішували впродовж 22 год. при КТ. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином  $NaHCO_3$  (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні сумішшю ДХМ – EtOAc (2:1 → 1:1) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді бежевої спіненої речовини (21 мг, 0,041 ммоль, 36 %). ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,18$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  507,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 157: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-((R)-2-метокси-пропокси)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



До розчину проміжного продукту 26.3 (40 мг, 0,095 ммоль) у ДХМ (2,0 мл) при 0 °С послідовно додавали (S)-(+)-2-метоксипропанол (12,8 мг, 0,142 ммоль), ди-трет-бутилазодикарбоксилат (32,7 мг, 0,142 ммоль) та трифенілфосфін (34,7 мг, 0,132 ммоль). Суміш перемішували впродовж 18 год. при КТ. Потім реакційну суміш відразу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевої спіненої речовини (10 мг, 0,020 ммоль, 21 %). ВЕРХ:  $t_{Ret}=5,340$ ; РХ-МС:  $m/z$  495,3  $[M+H]^+$ .

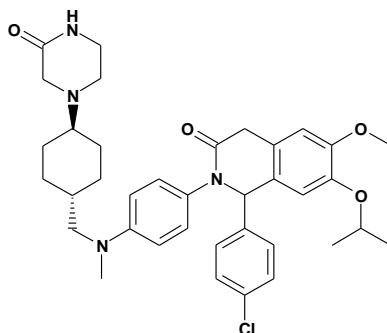
Приклад 158: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-((-2-метокси-1-метилетокси))-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (38 мг, 0,077 ммоль, 65 %) отримували у вигляді бежевої спіненої речовини з проміжного продукту 26.3 (50 мг, 0,118 ммоль) та 1-метокси-2-пропанолу аналогічно одержанню у прикладі 157. ВЕРХ:  $t_{Ret}=5,11$ ; РХ-МС:  $m/z$  495,2  $[M+H]^+$ .

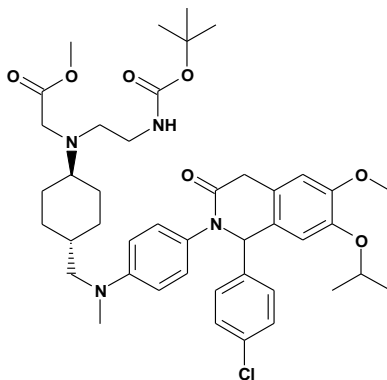
Приклад 163: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)-

транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



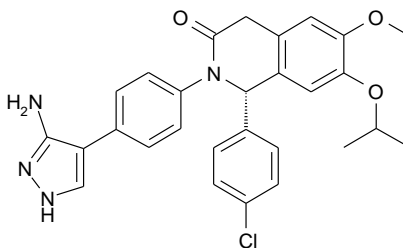
5 Шукану сполуку (25 мг, 0,039 ммоль, 42 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 163.1 (74 мг, 0,093 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 79. ВЕРХ:  $C_{tRet}=8,718$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  645,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 163.1: Метилловий ефір ((2-трет-бутоксикарбоніламіноетил)-{4-[(4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-оцтової кислоти.



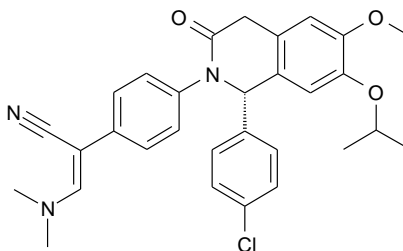
15 Шуканий проміжний продукт (110 мг, 0,148 ммоль, 24,3 %) отримували у вигляді майже білої твердої речовини з проміжного продукту 138.1 (200 мг, 0,578 ммоль) та проміжного продукту 106.2 (388 мг, 0,694 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $M_{tRet}=2,00$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  777,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 164: (S)-2-[4-(3-Аміно-1H-піразол-4-іл)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



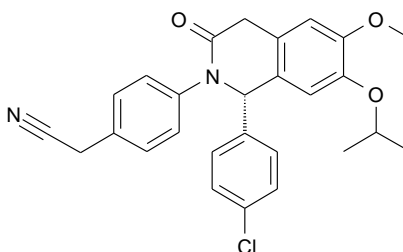
25 Суміш проміжного продукту 164.1 (193 мг, 0,318 ммоль), гідразингідрату (0,08 мл, 1,59 ммоль) та оцтової кислоти (0,09 мл, 1,59 ммоль) у толуолі (1,0 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 16 год. Реакційну суміш при перемішуванні виливали у охолоджену льодом воду. Водний шар двічі екстрагували за допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари промивали водою, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії та отримували шукану сполуку (23 мг, 0,044 ммоль, 14 %) у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ:  $G_{tRet}=6,802$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  503,4  $[M+H]^+$ .

30 Проміжний продукт 164.1: (Z)-2-[4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-3-диметиламіноакрилонітріл.



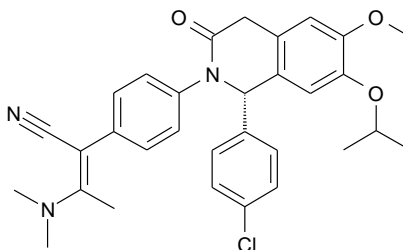
Суміш проміжного продукту 164.2 (150 мг, 0,32 ммоль) та диметилацеталю диметилформаміду (0,09 мл, 0,65 ммоль) у толуолі (0,5 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та отримували шуканий проміжний продукт (198 мг, 0,32 ммоль, 100 %). Його використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=7,413$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  516,4  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 164.2: {4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-ацетонітрил.



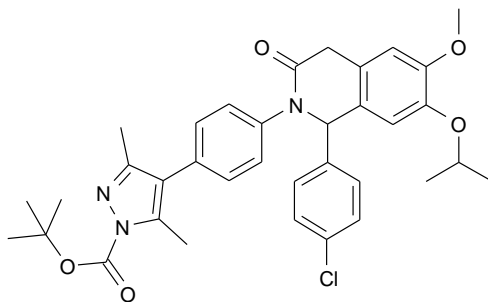
Шуканий проміжний продукт (147 мг, 0,32 ммоль, 44,1 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (250 мг, 0,72 ммоль) та (4-йодфеніл)-ацетонітрилу (193 мг, 0,79 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=9,082$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  461,1  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 165.1: (Z)-2-{4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-3-диметиламіно-бут-2-еннітрил.



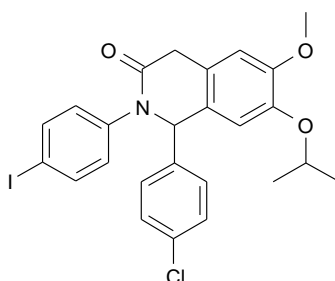
Суміш проміжного продукту 164.2 (150 мг, 0,32 ммоль) та N, N-диметилацеталю диметилацетаміду (0,10 мл, 0,65 ммоль) у толуолі (0,5 мл) перемішували впродовж 4 годин при кип'ятінні із зворотним холодильником. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та отримували шуканий проміжний продукт (187 мг, 0,32 ммоль, 98 %). Його використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=7,614$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  530,5  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 166.1: Трет-бутиловий ефір 4-{4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-3,5-диметилпіразол-1-карбонової кислоти.



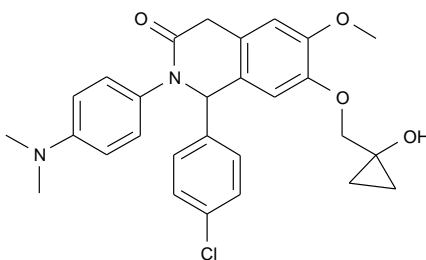
Шуканий проміжний продукт (297 мг, 0,48 ммоль, 38 %) отримували у вигляді помаранчевої твердої речовини з проміжного продукту 166.2 (700 мг, 1,27 ммоль) та трет-бутилового ефіру 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-піразол-1-карбонової кислоти (453 мг, 1,40 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 36.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1,21 (dd, 6 H), 1,55 (s, 9 H), 2,11 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,62 (d,  $J=19,92$  Гц, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,84 (d,  $J=19,92$  Гц, 1 H), 4,40-4,49 (m, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,26 (dd, 4 H), 7,38 (s, 4 H).

Проміжний продукт 166.2: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-йодфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



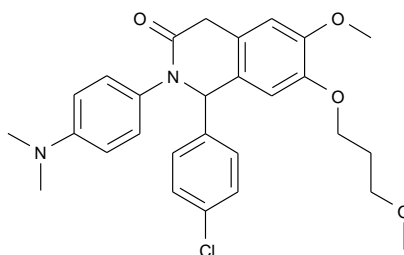
Шуканий проміжний продукт (1,97 г, 3,52 ммоль, 56 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 34.1 (2,15 г, 6,29 ммоль) та проміжного продукту 96.1 (1,53 г, 6,29 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. ВЕРХ:  $E_{\text{Ret}}=5,925$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  548,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 167: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-(1-гідроксциклопропіл-метокси))-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



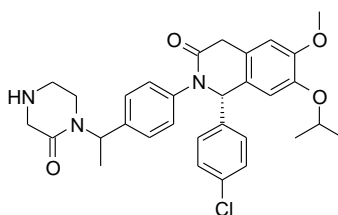
Шукану сполуку (31 мг, 0,063 ммоль, 66 %) отримували у вигляді бежевої спіненої речовини з проміжного продукту 26.3 (40 мг, 0,095 ммоль) та [1-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопропіл]-метанолу (24,4 мг, 0,142 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 157. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,795$ ; РХ-МС:  $m/z$  493,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 168: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(3-метокси-пропокси)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



5 Шукану сполуку (15 мг, 0,031 ммоль, 32 %) отримували у вигляді бежевої спіненої речовини з проміжного продукту 26.3 (40 мг, 0,095 ммоль) та 1-бром-3-метоксипропану (15,9 мг, 0,104 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 154. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=5,417$ ; РХ-МС:  $m/z$  495,4  $[M+H]^+$ .

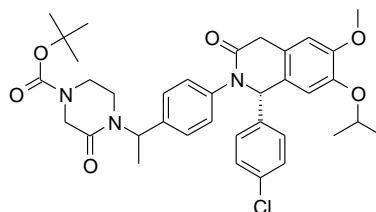
Приклад 169: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



10

Шукану сполуку (10 мг, 0,018 ммоль, 34 %) отримували у вигляді безбарвної твердої речовини з проміжного продукту 169.1 (50 мг, 0,054 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 77,3. ВЕРХ:  $F_{\text{Ret}}=0,928$ ; РХ-МС:  $m/z$  550,0  $[M+H]^+$ .

15 Проміжний продукт 169.1: Трет-бутиловий ефір 4-(1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти.

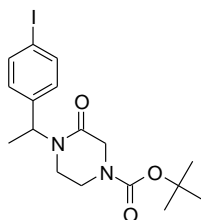


20

Шуканий проміжний продукт (50 мг, 0,054 ммоль, 31 %) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з проміжного продукту 169.2 (90 мг, 0,209 ммоль) та проміжного продукту 75.6 (60 мг, 0,174 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $F_{\text{Ret}}=1,352$ .

Проміжний продукт 169.2: Трет-бутиловий ефір 4-[1-(4-йодфеніл)-етил]-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти.

25

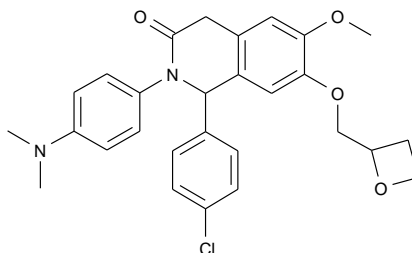


30

До розчину Вос-3-оксопіперазину (67 мг, 0,328 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали NaN (60 % у мінеральному маслі, 13 мг, 0,328 ммоль). Після охолодження до 0 °C додавали 1-(1-брометил)-4-йодбензол (100 мг, 0,273 ммоль). Баню з льодом видаляли та суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. та потім піддавали розподіленню між EtOAc та розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Після розділення водну фазу ще двічі екстрагували за допомогою ДХМ та об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ , насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою

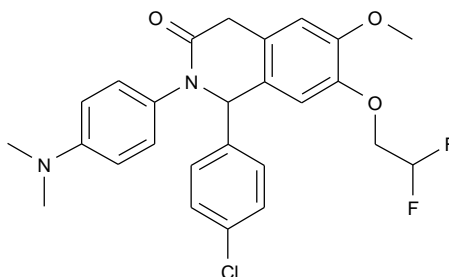
колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/EtOAc] 1:0 → 0:1)) та отримували шуканий проміжний продукт (90 мг, 0,188 ммоль, 68 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,276$ .

5 Приклад 170: 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(оксетан-2-ілметокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



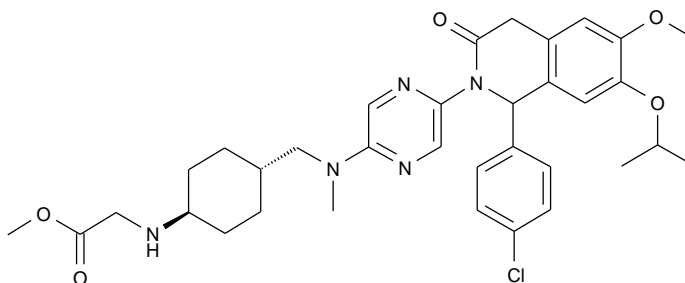
10 Шукану сполуку (10 мг, 0,02 ммоль, 28 %) отримували у вигляді бежевої спіненої речовини з проміжного продукту 26.3 (30 мг, 0,071 ммоль) та оксетан-2-ілметанолу (7,5 мг, 0,085 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 157. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,968$ ; РХ-МС:  $m/z$  493,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 171: 1-(4-Хлорфеніл)-7-(2,2-дифторетокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



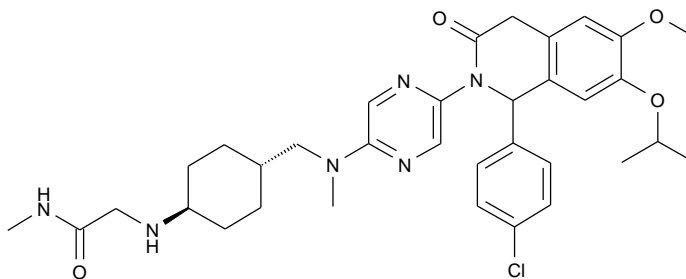
15 До розчину проміжного продукту 26.3 (30 мг, 0,071 ммоль) та ДМФА (1,0 мл) додавали 1,1-дифтор-2-йодетан (20,4 мг, 0,106 ммоль) та карбонат калію (29,4 мг, 0,213 ммоль). Суміш перемішували впродовж 18 годин при 50 °С. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та сумішшю вода – сольовий розчин 9:1 (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевої спіненої речовини (12 мг, 0,024 ммоль, 34 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=5,59$ ; РХ-МС:  $m/z$  487,4 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Приклад 172: Метилловий ефір {4-[(5-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти.



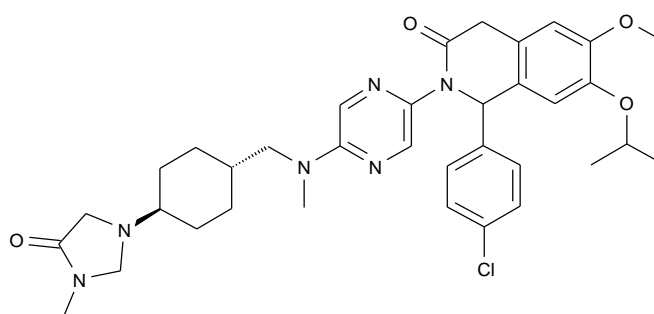
30 Шукану сполуку (73 мг, 0,101 ммоль, 31 %) отримували у вигляді помаранчевої спіненої речовини з проміжного продукту 138.1 (115 мг, 0,329 ммоль) та проміжного продукту 139.1 (142 мг, 0,362 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,00$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  636,5 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Приклад 173: 2-{4-[(5-[1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-метилацетамід.



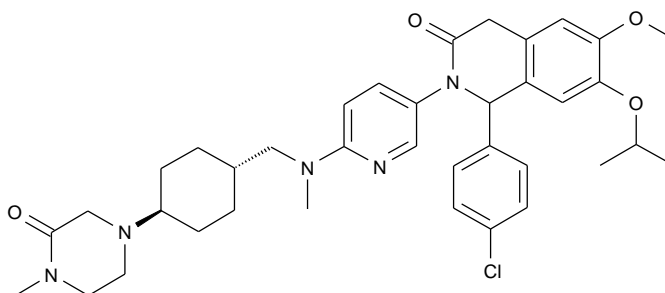
Шукану сполуку (37 мг, 0,058 ммоль, 59 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини зі сполуки прикладу 172 (70 мг, 0,097 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 132,2. ВЕРХ:  $D_{\text{Ret}}=0,97$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  635,6  $[M+H]^+$ .

Приклад 174: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



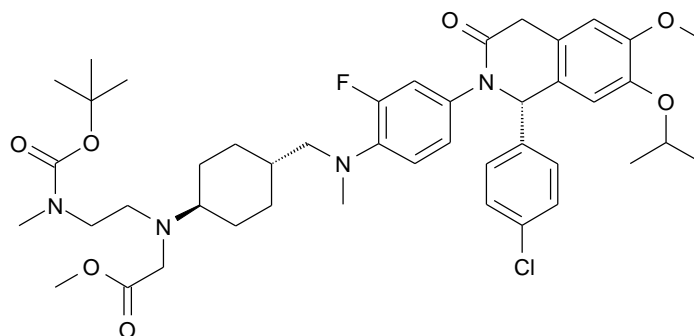
Шукану сполуку (29 мг, 0,044 ммоль, 79 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини зі сполуки прикладу 173 (36 мг, 0,056 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 132,1. ВЕРХ:  $D_{\text{Ret}}=0,97$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  635,6  $[M+H]^+$ .

Приклад 175: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



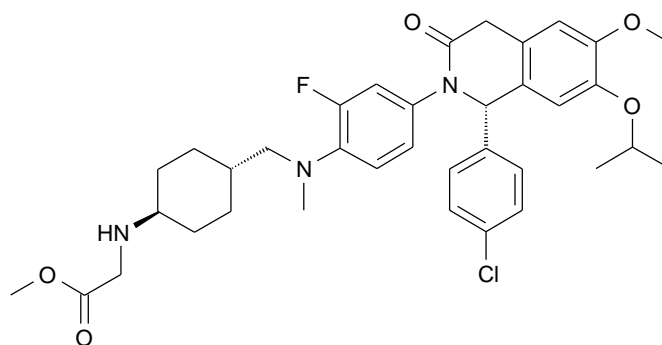
Шукану сполуку (29 мг, 0,044 ммоль, 79 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 138.1 (35 мг, 0,100 ммоль) та проміжного продукту 130.1 (50 мг, 0,100 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $D_{\text{Ret}}=0,97$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  660,7  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 176.1: Метилловий ефір ([2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-{4-[[4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-2-фторфеніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-оцтової кислоти.



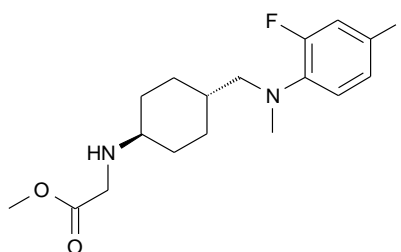
Шуканий проміжний продукт (48 мг, 0,059 ммоль, 63 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 176.2 (68 мг, 0,094 ммоль) та трет-бутилового ефіру метил-(2-оксоетил)-карбамінової кислоти (21,1 мг, 0,12 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.2. ВЕРХ:  $G_{t_{Ret}}=7,877$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  809,8  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 176.2: Метилловий ефір {4-[[4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-2-фторфеніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти.



Шуканий проміжний продукт (361 мг, 0,52 ммоль, 38,3 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (470 мг, 1,36 ммоль) та проміжного продукту 176.3 (721 мг, 1,49 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $G_{t_{Ret}}=6,786$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  652,5  $[M+H]^+$ .

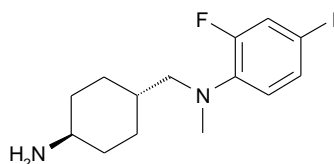
Проміжний продукт 176.3: Метилловий ефір (4-[[2-фтор-4-йодфеніл]-метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти.



Шуканий проміжний продукт (3,06 г, 6,34 ммоль, 70,9 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 176.4 (3,6 г, 8,94 ммоль) та метил-2-бромацетату (0,95 мл, 10,3 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.1. ВЕРХ:  $G_{t_{Ret}}=6,556$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  435,3  $[M+H]^+$ .

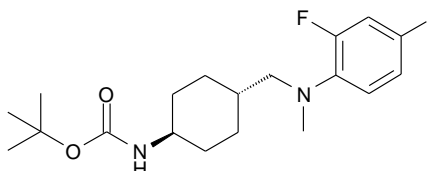
Проміжний продукт 176.4: (Транс-4-аміноциклогексилметил)-(2-фтор-4-йодфеніл)-метиламін.





Шуканий проміжний продукт (3,62 г, 8,99 ммоль, 94 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 176.5 (4,9 г, 9,54 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.3. ВЕРХ:  $G_{tRet}=5,992$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  362,8  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 176.5: Трет-бутиловий ефір (4-[(2-фтор-4-йодфеніл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.

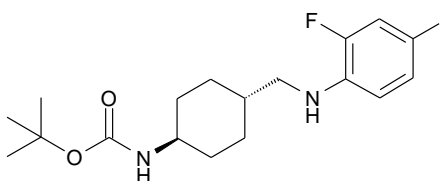


10

Шуканий проміжний продукт (4,9 г, 9,54 ммоль, 91 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 176.6 (4,7 г, 10,4 ммоль) та 37 % водного розчину формальдегіду (1,56 мл, 20,9 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.1. ВЕРХ:  $G_{tRet}=8,720$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  463,3  $[M+H]^+$ .

15

Проміжний продукт 176.6: Трет-бутиловий ефір {4-[(2-фтор-4-йодфеніламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.

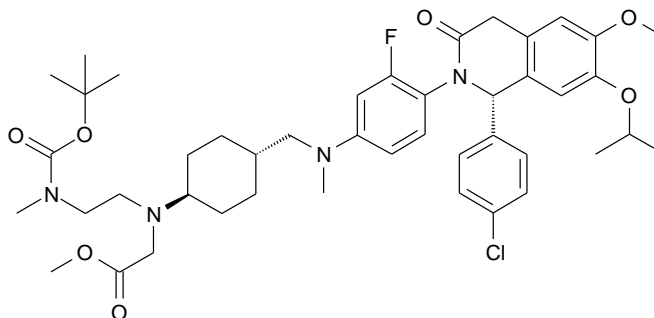


20

Шуканий проміжний продукт (4,8 г, 10,7 ммоль, 97 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з трет-бутилового ефіру транс-(4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (3,0 г, 13,2 ммоль) та 2-фтор-4-йоданіліну (2,66 г, 11 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.7. ВЕРХ:  $G_{tRet}=8,586$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  393,2  $[M-BOC+HCOOH]^+$ .

25

Проміжний продукт 177.1: Метильний ефір ([2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-{4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-3-фторфеніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-оцтової кислоти.

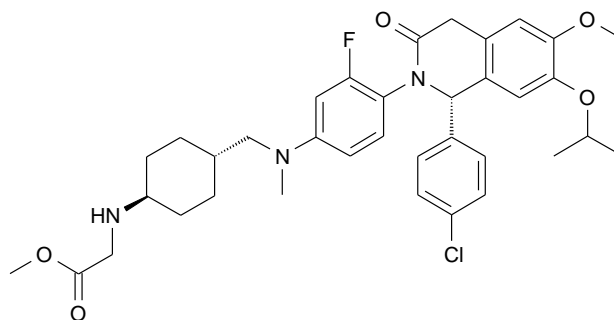


30

Шуканий проміжний продукт (48 мг, 0,059 ммоль, 63,2 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 177.2 (68 мг, 0,094 ммоль) та трет-бутилового ефіру метил-(2-оксоетил)-карбамінової кислоти (21,1 мг, 0,12 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.2. ВЕРХ:  $G_{tRet}=7,854$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  809,8  $[M+H]^+$ .

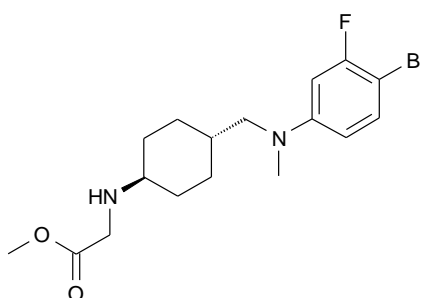
35

Проміжний продукт 177.2: Метильний ефір {4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-3-фторфеніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти.



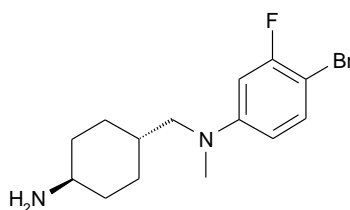
Шуканий проміжний продукт (70 мг, 0,097 ммоль, 11,3 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (295 мг, 0,85 ммоль) та проміжного продукту 177.3 (364 мг, 0,94 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $G_{tRet}=6,997$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  652,7  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 177.3: Метилловий ефір (4-[[[(4-бром-3-фторфеніл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно]-оцтової кислоти.



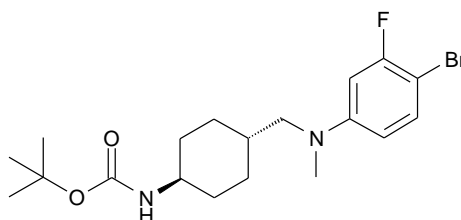
Шуканий проміжний продукт (360 мг, 0,93 ммоль, 21,6 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 177.4 (1,36 г, 4,31 ммоль) та метил-2-бромацетату (0,42 мл, 4,53 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.1. ВЕРХ:  $G_{tRet}=6,333$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  387,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 177.4: (Транс-4-аміноциклогексилметил)-(4-бром-3-фторфеніл)-метиламін.



Шуканий проміжний продукт (1,36 г, 4,31 ммоль, 74,7 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 177.5 (2,4 г, 5,78 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.3. ВЕРХ:  $G_{tRet}=6,245$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  317,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 177.5: Трет-бутиловий ефір (4-[[[(4-бром-3-фторфеніл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.

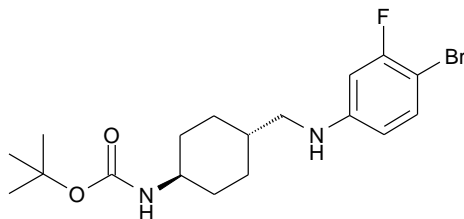


Шуканий проміжний продукт (2,42 г, 5,83 ммоль, 75 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 177.6 (3,1 г, 7,72 ммоль) та 37 % водного розчину

формальдегіду (1,15 мл, 15,4 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.1. ВЕРХ:  $G_{t_{Ret}}=8,689$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  417,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 177.6: Трет-бутиловий ефір {4-[(4-бром-3-фторфеніламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.

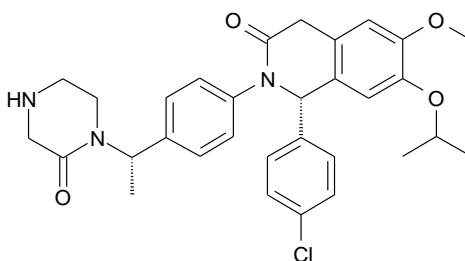
5



Шуканий проміжний продукт (3,1 г, 7,7 ммоль, 77 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з трет-бутилового ефіру транс-(4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (2,73 г, 12,0 ммоль) та 4-бром-3-фтораніліну (1,90 г, 10,0 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.7. ВЕРХ:  $G_{t_{Ret}}=8,221$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  401,3  $[M+H]^+$ .

10

Приклад 178: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(S)-1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

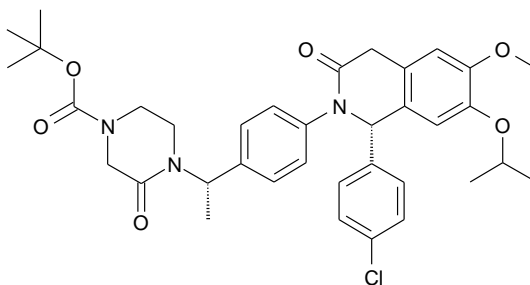


15

Шукану сполуку (665 мг, 1,19 ммоль, 85 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 178.1 (910 мг, 1,40 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 51. ВЕРХ:  $E_{t_{Ret}}=4,449$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  549,2  $[M+H]^+$ .

20

Проміжний продукт 178.1: Трет-бутиловий ефір 4-((S)-1-(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-етил)-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти.

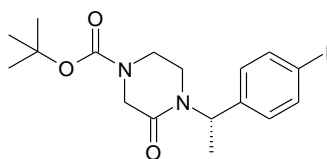


25

Шуканий проміжний продукт (910 мг, 1,4 ммоль, 26 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (1,87 г, 5,41 ммоль) та проміжного продукту 178.2 (2,39 г, 5,57 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $E_{t_{Ret}}=5,677$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  648,2  $[M+H]^+$ .

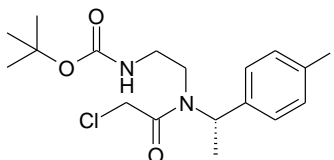
30

Проміжний продукт 178.2: Трет-бутиловий ефір 4-[(S)-1-(4-йодфеніл)-етил]-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти.



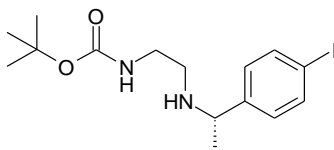
До розчину проміжного продукту 178.3 (3,58 г, 7,67 ммоль) у ТГФ (27,1 мл) при 0 °С у атмосфері аргону додавали 60 % NaH (0,32 г, 8,05 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ. Реакцію зупиняли водою при 0 °С та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії та отримували шукану сполуку (3,29 г, 7,49 ммоль, 98 %) у вигляді бежевої твердої речовини. ВЕРХ:  $E_{tRet}=5,516$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  431,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 178.3: Трет-бутиловий ефір (2-((2-хлорацетил)-[(S)-1-(4-йодфеніл)-етил]-аміно)-етил)-карбамінової кислоти.



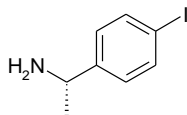
До розчину проміжного продукту 178.4 (4,0 г, 10,25 ммоль), Et<sub>3</sub>N (4,26 мл, 30,7 ммоль) та ДМАП (25 мг, 0,20 ммоль) у ДХМ (27,1 мл) при 0 °С у атмосфері аргону по краплям додавали хлорацетилхлорид (0,86 мл, 10,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 5 год. при КТ. Реакцію зупиняли водою при 0 °С та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії та отримували шукану сполуку (3,59 г, 7,69 ммоль, 75 %) у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ:  $E_{tRet}=5,461$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  466,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 178.4: Трет-бутиловий ефір {2-[(S)-1-(4-йодфеніл)-етиламіно]-етил}-карбамінової кислоти.



Суспензію проміжного продукту 178.5 (5,45 г, 22,0 ммоль), трет-бутилового ефіру (2-брометил)-карбамінової кислоти (6,43 г, 28,7 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,1 г, 44,1 ммоль) та KI (0,18 г, 1,1 ммоль) у трет-BuOH (25 мл) нагрівали при 60 °С в атмосфері аргону впродовж двох ночей. Реакційній суміші давали охолотитися та розводили за допомогою ізо-PrOH. Суміш фільтрували та осад на фільтрі промивали за допомогою ізо-PrOH. Фільтрат випарювали та піддавали розподіленню між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали та отримували коричневу тверду речовину, яку очищували за допомогою колонкової хроматографії та отримували шукану сполуку (4,0 г, 10,25 ммоль, 46,5 %) у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ:  $E_{tRet}=4,489$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  390,93 [M+H]<sup>+</sup>.

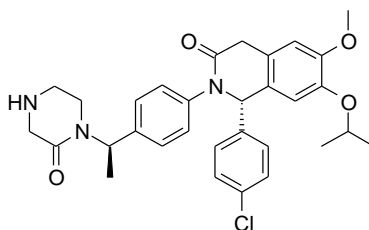
Проміжний продукт 178.5: (S)-1-(4-Йодфеніл)-етиламін.



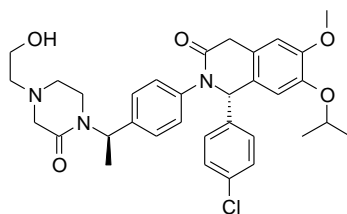
Проміжний продукт 178.5 (13,7 г, 55,4 ммоль, 76 %) синтезували з (S)-1-фенілетиламіну за методиками, описаними у публікації Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44, pp 21. ВЕРХ:  $E_{tRet}=3,639$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  247,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 179: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-((S)-1-[4-(2-гідроксиетил)-2-оксопіперазин-1-іл]-етил)-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

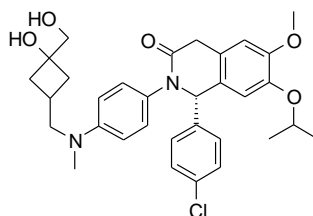
Приклад 180: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(R)-1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Приклад 181: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-((R)-1-[4-(2-гідроксиетил)-2-оксопіперазин-1-іл]-етил)-феніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

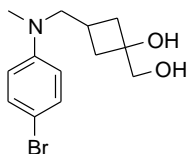


Приклад 183: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-2-{4-[(3-гідрокси-3-гідроксиметилциклобутил-метил)-метиламіно]-феніл}-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



235

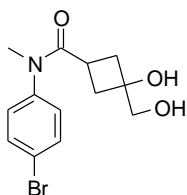
Проміжний продукт 183.1: 3-[[[4-Бромфеніл)-метиламіно]-метил]-1-гідрокси-метилциклобутанол.



5

До розчину проміжного продукту 183.2 (561 мг, 1,785 ммоль) у ТГФ (15 мл) при КТ по краплям додавали комплекс боран - метилсульфід (0,802 мл, 8,03 ммоль). Потім суміш нагрівали при 45 °С впродовж 5 год. Після охолодження до КТ суспензію розводили за допомогою ТГФ та реакцію зупиняли при 0 °С за допомогою MeOH. Розчинник видаляли шляхом випарювання та залишок розводили за допомогою EtOH (5 мл) та 1М NaOH (10 мл) та кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 год. Після охолодження до КТ та фільтрування фільтрат концентрували та залишок піддавали розподіленню між H<sub>2</sub>O та EtOAc. Після розділення водну фазу ще двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/EtOH/водний розчин NH<sub>3</sub> 90:9:1] 1:0 → 0:1)) та отримували шуканий проміжний продукт (467 мг, 1,558 ммоль, 87 %) у вигляді цис/транс суміші блідо-бежевої твердої речовини, ВЕРХ:  $t_{Ret}=0,854/0,871$ ; РХ-МС: m/z 300,2 [M+H]<sup>+</sup>

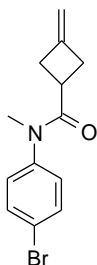
Проміжний продукт 183.2: (4-Бромфеніл)-метиламід 3-гідрокси-3-гідроксиметил-циклобутанкарбонової кислоти.



До суспензії AD-Mix-Alpha (2,748 г, 1,963 ммоль) у суміші tBuOH (10 мл) та H<sub>2</sub>O (10 мл) при 5 °С додавали проміжний продукт 183.3 (500 мг, 1,785 ммоль) у вигляді концентрованого розчину у tBuOH. Охолоджуючу баню видаляли та суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., потім фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі та решту водної фази чотири рази екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха та отримували шуканий проміжний продукт у вигляді масла (586 мг, 1,865 ммоль). ВЕРХ:  $t_{Ret}=0,797$ ; РХ-МС: m/z 314,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 183.3: (4-Бромфеніл)-метиламід 3-метиленциклобутан-карбонової кислоти.

35

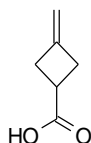


До розчину проміжного продукту 183.4 (1,748 г, 15,59 ммоль) у ДХМ (30 мл) при 0 °С послідовно додавали три краплі ДМФА та оксалілхлорид (1,433 мл, 16,37 ммоль). Баню з льодом видаляли та суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ. Леткі речовини випарювали, блідо-жовте масло сушили у вакуумі та потім розчиняли в ДХМ. До цього розчину при 0 °С додавали розчин 4-бром-N-метиланіліну (2,90 г, 15,59 ммоль), Et<sub>3</sub>N (6,48 мл, 46,8 ммоль) та

40

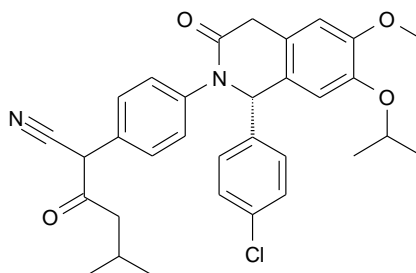
ДМАП (1,904 г, 15,59 ммоль) у ДХМ (30 мл). Після додавання баню з льодом видаляли та суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. Потім реакцію зупиняли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{NaHCO}_3$  та піддавали розподіленню між ДХМ та  $\text{H}_2\text{O}$ . Після розділення водну фазу ще двічі екстрагували за допомогою ДХМ та об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/EtOH 9:1] 1:0 → 1:1)) та отримували шуканий проміжний продукт (3,36 г, 12,02 ммоль, 77 %) у вигляді блідо-жовтого масла. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,232$ ; РХ-МС:  $m/z$  280,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 183.4: 3-Метиленциклобутанкарбонова кислота.



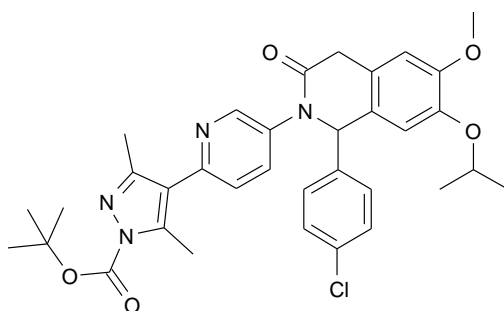
3-Метиленциклобутанкарбонітрил (5 г, 53,7 ммоль) додавали до розчину  $\text{NaOH}$  (15,33 г, 383 ммоль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (51 мл). Двофазну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 3 год. Після охолодження до КТ суміш підкислювали шляхом додавання 32 %  $\text{HCl}$  та насичували за допомогою  $\text{NaCl}$ . Водну фазу 6 разів екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха та отримували шуканий проміжний продукт (6,01 г, 53,6 ммоль, 100 %) у вигляді масла. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=0,673$ ; РХ-МС:  $m/z$  111,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Проміжний продукт 184.1: 2-{4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-5-метил-3-оксогексаннітрил.



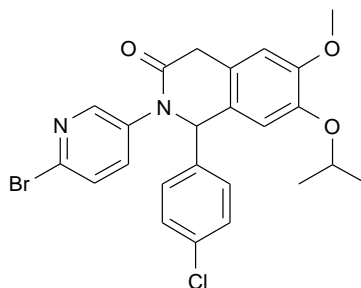
До суміші проміжного продукту 164.2 (102 мг, 0,22 ммоль) та ізовалерилхлориду (0,12 мл, 0,98 ммоль) у ДМФА (2,0 мл) при  $0^\circ\text{C}$  (баня з льодом) додавали 60 %  $\text{NaN}$  у мінеральному маслі (11 мг, 0,275 ммоль). Отриману суміш перемішували при КТ впродовж 1 год., для зупинки реакції обережно додавали  $\text{AcOH}$  та суміш екстрагували за допомогою  $\text{AcOEt}$  (2×). Об'єднані органічні фракції сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії та отримували шуканий проміжний продукт (120 мг, 0,22 ммоль, 100 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=8,00$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  545,43  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 185.1: Трет-бутиловий ефір 4-{5-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-2-іл}-3,5-диметил-піразол-1-карбонової кислоти.



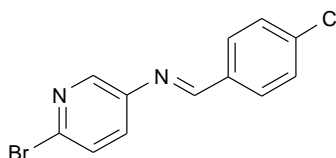
Шуканий проміжний продукт (233 мг, 0,38 ммоль, 63 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 185.2 (300 мг, 0,60 ммоль) та трет-бутилового ефіру 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-піразол-1-карбонової кислоти (212 мг, 0,66 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 36. РХ-МС:  $m/z$  617,0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 1,18-1,30 (m, 6 H), 1,58 (s, 9 H), 2,24 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 3,71 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,92 (s, 1 H), 4,40-4,50 (m, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,39 (s, 3 H), 7,48 (d,  $J=8,59$  Гц, 1 H), 7,70 (d,  $J=11,32$  Гц, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,51 (d,  $J=3,51$  Гц, 1 H).

Проміжний продукт 185.2: 2-(6-Бромпіридин-3-іл)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



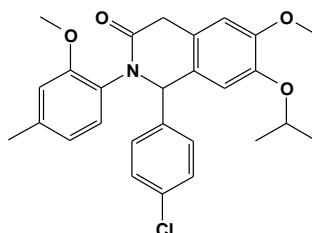
Шуканий проміжний продукт (607 мг, 1,21 ммоль, 18,5 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 185.3 (1,93 г, 6,53 ммоль) та проміжного продукту 96.1 (1,95 г, 8,00 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 1. ВЕРХ:  $t_{Ret}=5,526$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  502,7  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 185.3: (6-Бромпіридин-3-іл)-[1-(4-хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-амін.



Шукану сполуку (1,93 г, 6,53 ммоль, 83 %) отримували у вигляді помаранчевої твердої речовини з 6-бромпіридин-3-іламіну (1,36 г, 7,89 ммоль) та 4-хлорбензальдегіду (1,38 г, 9,86 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,61 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 7,95 (d, 2 H), 8,30-8,35 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

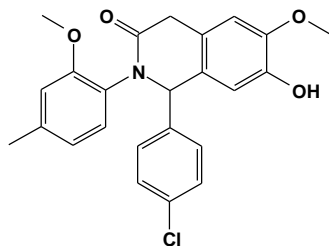
Приклад 186: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(2-метокси-4-метил-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Суміш проміжного продукту 186.1 (33 мг, 0,078 ммоль), 2-йодпропану (0,023 мл, 0,234 ммоль) та  $Cs_2CO_3$  (50,7 мг, 0,156 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) перемішували впродовж 1 год. при 50 °С. Реакційній суміші давали охолотитися до КТ, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину  $NaHCO_3$  та екстрагували за допомогою  $AcOEt$ . Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$ , сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії ( $SiO_2$ ; ДХМ/MeOH 99:1) та отримували 33 мг шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,88$  (ДХМ/MeOH 9:1); ВЕРХ:  $t_{Ret}=5,74$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  466,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,06-1,25 (m, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,41-2,52 (m, 6 H) 3,54 (d, 1 H) 3,92 (d, 1 H) 4,31-4,50 (m, 1 H) 5,69 (br, 1 H) 6,46-6,97 (m, 5 H) 7,29 (br, 4 H).

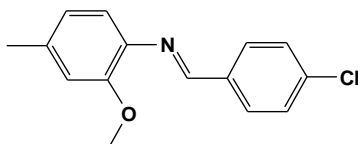
Проміжний продукт 186.1: 1-(4-Хлорфеніл)-7-гідрокси-6-метокси-2-(2-метокси-4-метилфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.





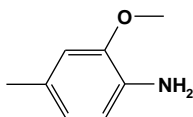
До розчину проміжного продукту 187.3 (375 мг, 0,818 ммоль) у ДХМ (10 мл) при 0 °С та у атмосфері аргону додавали розчин проміжного продукту 186.2 (276 мг, 1,06 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. при КТ та охолоджували до 0 °С. Додавали трифторметансульфонову кислоту (0,291 мл, 3,27 ммоль). Отриману суміш перемішували 1 годину при 0 °С, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ; ДХМ/MeOH 100:0  $\rightarrow$  98:2), потім шляхом розтирання з AcOEt та отримували 35 мг шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,71$  (ДХМ/MeOH 9:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,77$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  424,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 186.2: [1-(4-Хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-(2-метокси-4-метилфеніл)-амін.



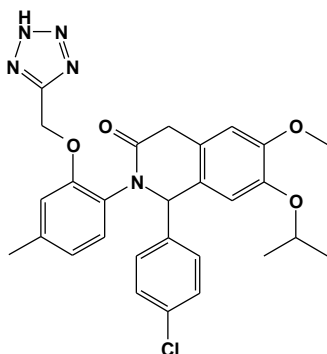
Суміш проміжного продукту 186.3 (1,57 г, 11,4 ммоль), та 4-хлорбензальдегіду (1,63 г, 11,4 ммоль) та оцтової кислоти (0,66 мл, 11,4 ммоль) перемішували впродовж 18 годин при 85 °С, давали охолотитися до КТ та концентрували та отримували 3,25 г шуканої сполуки у вигляді коричневого масла, яке використовували як неочищену речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2,32 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 6,77 (d,  $J=7,82$  Гц, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,97 (d,  $J=7,82$  Гц, 1 H), 7,57 (d,  $J=8,60$  Гц, 2 H), 7,91 (d,  $J=8,60$  Гц, 2 H), 8,54 (s, 1 H).

Проміжний продукт 186.3: 2-Метокси-4-метилфеніламін.



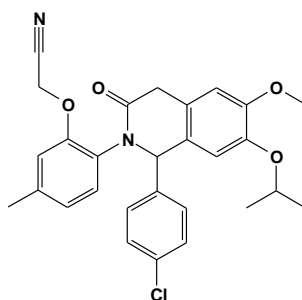
Суміш 5-метил-2-нітроанізола (2 г, 12 ммоль) та нікелю Ренея (2,2 г) у суміші MeOH/ТГФ (120 мл, 3:1 об./об.) струшували впродовж 20 год. при КТ та тиску  $\text{H}_2$ , рівному 0,1 бар. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували та отримували 1,57 г шуканої сполуки у вигляді безбарвного масла. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,44$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  138,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 187: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-метил-2-(2Н-тетразол-5-ілметокси)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



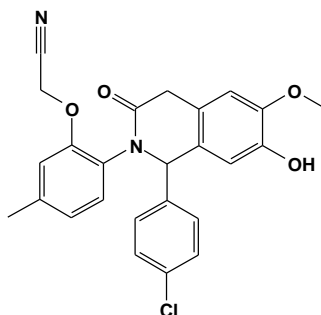
Суміш проміжного продукту 187.1 (500 мг, 1,02 ммоль), азиду натрію (199 мг, 3,06 ммоль) та хлориду амонію (163 мг, 3,06 ммоль) у ДМФА (4 мл) перемішували впродовж 3 годин при 100 °С, давали охолотитися до КТ, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NaCl та екстрагували за допомогою AcOEt. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (SiO<sub>2</sub>; ДХМ/МеОН 99:1 → 94:6) та отримували 257 мг шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,32 (ДХМ/МеОН 9:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}$ =5,20 хвил.; РХ-МС: m/z 534,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,04-1,23 (m, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 3,53 (d, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 3,91 (d, 1 H) 4,29-4,43 (m, 1 H) 5,42 (br, 2 H) 5,83 (br, 1 H) 6,59-6,86 (m, 4 H) 7,07 (br, 1 H) 7,18-7,37 (m, 4 H).

Проміжний продукт 187.1: {2-[1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-5-метилфенокси}-ацетонітрил.



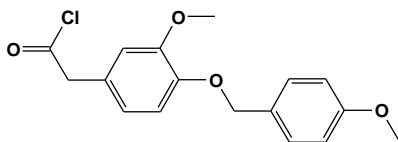
Суміш проміжного продукту 187.2 (1,1 г, 2,52 ммоль), 2-йодпропану (0,75 мл, 7,55 ммоль) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 г, 5,03 ммоль) у ДМФА (20 мл) перемішували впродовж 2 год. при 50 °С у атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолотитися до КТ, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою AcOEt. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (SiO<sub>2</sub>; ДХМ/МеОН 100:0 → 98:2) та отримували 1,1 г шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,81 (ДХМ/МеОН 9:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}$ =5,45 хвил.; РХ-МС: m/z 491,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 187.2: {2-[1-(4-Хлорфеніл)-7-гідрокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-5-метилфенокси}-ацетонітрил.



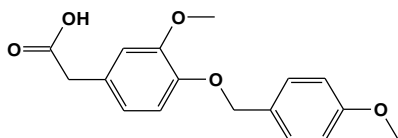
До розчину проміжного продукту 187.3 (2,3 г, 7,27 ммоль) у ДХМ (50 мл) при 0 °С та у атмосфері аргону додавали розчин проміжного продукту 187.7 (2,7 г, 9,45 ммоль) у ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. при КТ та охолоджували до 0 °С. Додавали трифторметансульфонову кислоту (2,6 мл, 29,1 ммоль). Отриману суміш перемішували 1 год. при 0 °С, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (SiO<sub>2</sub>; ДХМ/МеОН 100:0 → 98:2), потім шляхом розтирання у AcOEt та отримували 1,2 г шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,57 (ДХМ/МеОН 9:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}$ =4,57 хвил.; РХ-МС: m/z 449,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 187.3: [3-Метокси-4-(4-метоксибензилокси)феніл]-ацетилхлорид.



До охолодженого (0 °C) розчину проміжного продукту 187.4 (2,2 г, 7,26 ммоль) у ДХМ (50 мл) у атмосфері аргону додавали 1-хлор-N, N,2-триметил-1-пропеніламін (1,2 мл, 8,71 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при 0 °C та концентрували та отримували 3 г шуканої сполуки у вигляді безбарвного масла, яке відразу використовували. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=5,04$  хвил. (метилловий ефір після обробки за допомогою MeOH).

Проміжний продукт 187.4: [3-Метокси-4-(4-метоксибензилокси)феніл]-оцтова кислота.

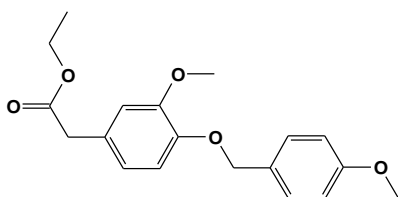


10

При перемішуванні до розчину проміжного продукту 187.5 (8,5 г, 25,6 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали LiOH (2,2 г, 51,3 ммоль) у H<sub>2</sub>O (25 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 16 год. при КТ, концентрували, розводили за допомогою H<sub>2</sub>O (50 мл) та підкислювали до pH 1. Отриманий осад збирали фільтруванням та отримували 7,1 г шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,26$  хвил.; РХ-МС: m/z 320,3 [M+18]<sup>+</sup>.

15

Проміжний продукт 187.5: Етиловий ефір [3-метокси-4-(4-метокси-бензилокси)феніл]-оцтової кислоти.



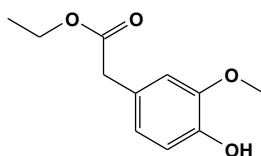
20

Суміш проміжного продукту 187.6 (5,6 г, 26,7 ммоль), 4-метоксибензилхлориду (4,4 мл, 32,1 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,8 г, 34,8 ммоль) у ДМФА (40 мл) перемішували впродовж 30 хвилин при 100 °C, давали охолотитися до КТ, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі, гексан/АсОEt 95:5 → 75:25) та отримували 8,5 г шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,76 (гексан/АсОEt 1:1). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=5,32$  хвил.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 1,16 (t, J=7,04 Гц, 3 H), 3,54 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,05 (q, J=7,30 Гц, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 6,72 (dd, J=8,21, 1,96 Гц, 1 H), 6,86 (d, J=1,96 Гц, 1 H), 6,89-6,98 (m, 3 H), 7,34 (d, J=8,60 Гц, 2 H).

25

30

Проміжний продукт 187.6: Етиловий ефір (4-гідрокси-3-метоксифеніл)-оцтової кислоти.

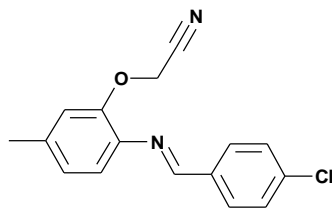


35

Суміш гомованілінової кислоти (5 г, 27,4 ммоль) та H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96 %, 1,46 мл, 27,4 ммоль) у EtOH (100 мл) перемішували впродовж 1 години при 85 °C, давали охолотитися до КТ та концентрували. Залишок розводили за допомогою H<sub>2</sub>O та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали за допомогою H<sub>2</sub>O, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували та отримували 5,8 г шуканої сполуки у вигляді жовтого масла. РХ-МС: m/z 211,2 [M+H]<sup>+</sup>.

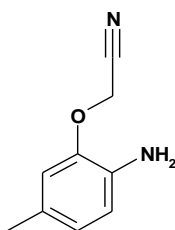
40

Проміжний продукт 187.7: (2-([1-(4-Хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-аміно)-5-метилфенокси)-ацетонітрил.



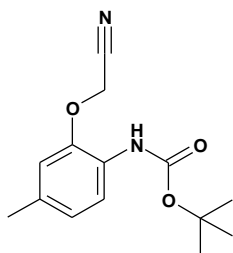
Суміш проміжного продукту 187.8 (1,5 г, 9,25 ммоль) та 4-хлорбензальдегіду (1,3 г, 9,25 ммоль) у EtOH (20 мл) перемішували впродовж 18 год. при 85 °С, давали охолонути до КТ та концентрували та отримували 2,7 г шуканої сполуки у вигляді червоного масла, яке використовували як неочищену речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2,32 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 6,93 (d,  $J=7,82$  Гц, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,08 (d,  $J=7,82$  Гц, 1 H), 7,57 (dd, 2 H), 7,92 (dd, 2 H), 8,55 (s, 1 H).

Проміжний продукт 187.8: (2-Аміно-5-метилфенокси)-ацетонітрил.



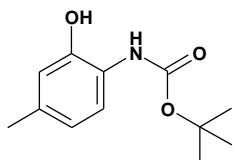
Суміш проміжного продукту 187.9 (6,3 г, 22,5 ммоль) та ТФК (17,3 мл, 225 ммоль) у ДХМ (50 мл) перемішували впродовж 1 год. при КТ, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ; гексан/ $\text{AcOEt}$  95:5  $\rightarrow$  80:20) та отримували 1,5 г шуканої сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,6$  (гексан/ $\text{AcOEt}$  1:1); ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,43$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  163,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 187.9: Трет-бутиловий ефір (2-ціанометокси-4-метилфеніл)-карбамінової кислоти.



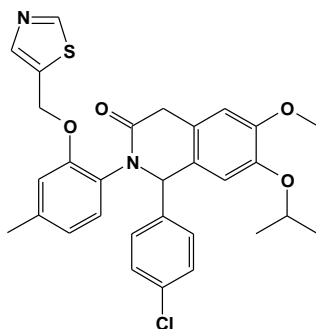
Суміш проміжного продукту 187.10 (5 г, 22,4 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9,3 г, 67,2 ммоль) та бромацетонітрилу (2,2 мл, 33,6 ммоль) у ДМФА (50 мл) перемішували впродовж 1 год. при КТ, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою  $\text{AcOEt}$ . Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували та отримували 6,3 г шуканої сполуки у вигляді чорного масла, яке використовували як неочищену речовину. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=5,21$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  261,3  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Проміжний продукт 187.10: Трет-бутиловий ефір (2-гідрокси-4-метилфеніл)-карбамінової кислоти.



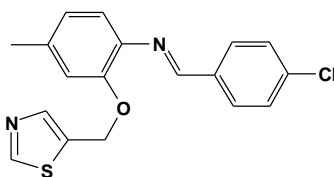
При перемішуванні до розчину 6-аміно-м-крезолу (5 г, 40,6 ммоль) у ДХМ (100 мл) у атмосфері аргону додавали ди-трет-бутилкарбонат (9,4 мл, 40,6 ммоль). Отриману суміш перемішували впродовж 18 год. при КТ, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували та отримували 9,1 г шуканої сполуки у вигляді чорного масла, яке використовували як неочищену речовину. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,86$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  224,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 188: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-метил-2-(тіазол-5-ілметокси)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



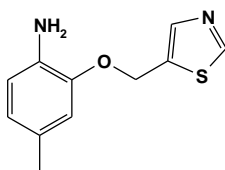
До розчину проміжного продукту 187.3 (773 мг, 2,23 ммоль) у ДХМ (10 мл) у атмосфері аргону додавали розчин проміжного продукту 188.1 (841 мг, 2,452 ммоль) у ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. при КТ та охолоджували до 0 °С. Додавали трифторметансульфову кислоту (0,291 мл, 3,27 ммоль). Отриману суміш перемішували впродовж 10 хвил. при 0 °С, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/MeOH 100:0  $\rightarrow$  98:2), потім шляхом розтирання з  $\text{AcOEt}$  та отримували 400 мг шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,42$  (ДХМ/MeOH 9:1); РХ-МС:  $m/z$  549,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,00-1,32 (m, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,54 (d, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,84-4,00 (m, 1 H) 4,28-4,45 (m, 1 H) 5,12-5,49 (m, 2 H) 5,63 (br, 1 H) 6,47-6,87 (m, 4 H) 6,95-7,45 (m, 5 H) 7,83 (s, 1 H) 9,00 (br, 1 H).

Проміжний продукт 188.1: [1-(4-Хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-[4-метил-2-(тіазол-5-ілметоксифеніл)-амін].



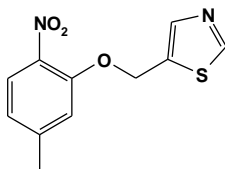
Суміш проміжного продукту 188.2 (815 мг, 3,70 ммоль), та 4-хлорбензальдегіду (472 мг, 3,70 ммоль) та оцтової кислоти (0,21 мл, 3,70 ммоль) перемішували впродовж 18 годин при 85 °С, давали охолотитися до КТ та концентрували та отримували 1,39 г шуканої сполуки у вигляді чорного масла, яке використовували як неочищену речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1,00-1,32 (m, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,54 (d, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,84-4,00 (m, 1 H) 4,28-4,45 (m, 1 H) 5,12-5,49 (m, 2 H) 5,63 (br, 1 H) 6,47-6,87 (m, 4 H) 6,95-7,45 (m, 5 H) 7,83 (s, 1 H) 9,00 (br, 1 H).

Проміжний продукт 188.2: 4-Метил-2-(тіазол-5-ілметокси)феніламін.



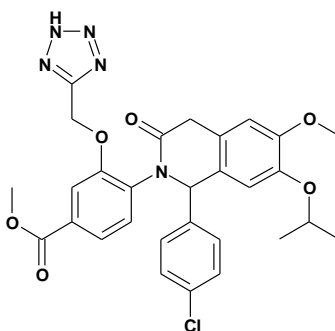
Суміш проміжного продукту 188.3 (935 мг, 3,74 ммоль) та нікелю Ренея (400 мг) у суміші MeOH/ТГФ (40 мл, 3:1 об./об.) струшували впродовж 27,5 год. при КТ та тиску  $H_2$ , рівному 0,1 бар. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії ( $SiO_2$ ; ДХМ/MeOH 100:0  $\rightarrow$  98:2) та отримували 815 мг шуканої сполуки у вигляді червоного масла. ТШХ:  $R_F=0,6$  (ДХМ/MeOH 9:1); ВЕРХ:  $t_{Ret}=1,76$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  221,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 188.3: 5-(5-Метил-2-нітрофеноксиметил)тіазол.



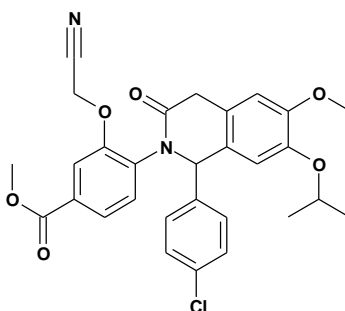
До розчину 5-(гідроксиметил)-1,3-тіазолу (1 г, 8,68 ммоль) у ДМФА (15 мл) у атмосфері аргону додавали NaH (0,413 г, 9,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 20 хвил. при 0 °С. Додавали 3-фтор-4-нітротолуол (1,2 г, 7,89 ммоль). Отриману суміш перемішували впродовж 1 год. при КТ, реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину  $NaHCO_3$  та екстрагували за допомогою  $AcOEt$ . Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$ , сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії ( $SiO_2$ ; гексан/ $AcOEt$  60:40  $\rightarrow$  40:60) та отримували 936 мг шуканої сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,35$  (гексан/ $AcOEt$  1:1); ВЕРХ:  $t_{Ret}=4,26$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  251,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 189: Метилловий ефір 4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-3-(2H-тетразол-5-ілметокси)-бензойної кислоти.



Шукану сполуку (132,4 мг, 0,208 ммоль) отримували у вигляді майже білої твердої речовини з проміжного продукту 189.1 (398 мг, 0,744 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 187. ВЕРХ:  $t_{Ret}=1,10$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  578,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 1,14 (d,  $J=5,85$  Гц, 3 H) 1,20 (d,  $J=5,85$  Гц, 3 H) 3,57-3,63 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,96 (d,  $J=19,98$  Гц, 1 H) 4,38 (dt,  $J=11,96, 6,03$  Гц, 1 H) 5,35-5,72 (m, 2 H) 5,95 (br. s., 1 H) 6,73 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,89-7,20 (m, 1 H) 7,20-7,39 (m, 4 H) 7,54 (br. s., 1 H) 7,80 (br. s., 1 H) 16,76 (br. s., 1 H).

Проміжний продукт 189.1: Метилловий ефір 4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-3-ціанометокси-бензойної кислоти.

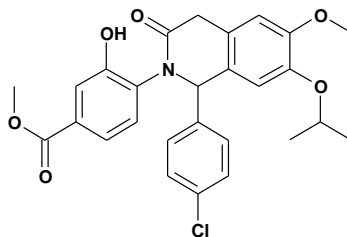


Шуканий проміжний продукт (298,9 мг, 0,559 ммоль) отримували у вигляді майже білої

твердої речовини з проміжного продукту 189.2 (398 мг, 0,744 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 187.9. ВЕРХ:  $M_{Ret}=1,17$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  535  $[M+H]^+$ .

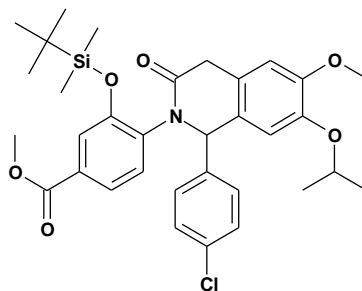
Проміжний продукт 189.2: Метилловий ефір 4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-гідроксибензойної кислоти.

5



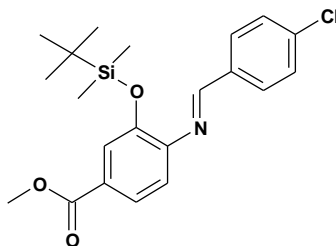
Шуканий проміжний продукт (296 мг, 0,597 ммоль) отримували у вигляді майже білої твердої речовини з проміжного продукту 189.3 (331 мг, 0,0,542 ммоль) з використанням 1М розчину тетрабутиламонійфториду у ТГФ та реакційну суміш перемішували впродовж 45 хвил. при кімнатній температурі. Після обробки шукану сполуку отримували у вигляді жовтої твердої речовини. ВЕРХ:  $M_{Ret}=1,13$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  496  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 1,09-1,26 (m, 6 H) 3,54-3,65 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,94-4,02 (m, 1 H) 4,37-4,50 (m, 1 H) 5,88 (s, 2 H) 6,81-6,96 (m, 2 H) 7,22-7,39 (m, 4 H) 7,46-7,56 (m, 3 H).

Проміжний продукт 189.3: Метилловий ефір 3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-бензойної кислоти.



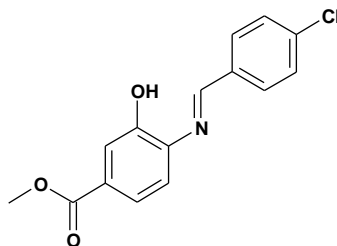
Шуканий проміжний продукт (331 мг, 0,542 ммоль) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 96.2 (555 мг, 2,475 ммоль) та проміжного продукту 189.4 (1,0 г, 2,475 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 187.2. ВЕРХ:  $M_{Ret}=1,47$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  610  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): -0,17-0,25 (m, 6 H) 0,60-0,93 (m, 9 H) 1,06-1,27 (m, 6 H) 3,51-3,66 (m, 1 H) 3,69-3,77 (m, 3 H) 3,82 (d,  $J=12,92$  Гц, 3 H) 3,92-4,13 (m, 1 H) 4,34-4,50 (m, 1 H) 5,66-5,95 (m, 1 H) 6,79-7,02 (m, 2 H) 7,20-7,61 (m, 7 H).

Проміжний продукт 189.4: Метилловий ефір 3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-4-[[1-(4-хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-аміно]-бензойної кислоти.



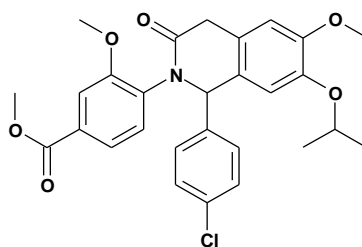
Шуканий проміжний продукт (4,75 г, 9,99 ммоль) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з проміжного продукту 189.5 (3,37 г, 11,63 ммоль) з використанням TBDMS хлориду (1,753 г, 11,63 ммоль), триетиламіну (3,24 мл, 23,26 ммоль), ДМАП (142 мг, 1,163 ммоль) у 116 мл ДХМ при перемішуванні при кімнатній температурі впродовж 15 год.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 0,14 (s, 6 H) 0,92 (s, 9 H) 3,84 (s, 3 H) 7,18 (d,  $J=8,20$  Гц, 1 H) 7,43 (d,  $J=1,56$  Гц, 1 H) 7,63 (d,  $J=8,59$  Гц, 3 H) 7,96 (d,  $J=8,20$  Гц, 2 H) 8,58 (s, 1 H).

Проміжний продукт 189.5: Метилловий ефір 4-[[1-(4-хлорфеніл)-мет-(Е)-иліден]-аміно]-3-гідроксибензойної кислоти.



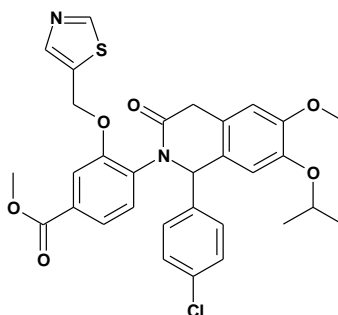
Шуканий проміжний продукт (3,37 г, 11,63 ммоль) отримували у вигляді майже білої твердої речовини з хлорбензальдегіду (1,682 г, 11,96 ммоль) та метил 4-аміно-3-гідроксибензоату (2,0 г, 11,96 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 187.7.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 3,83 (s, 3 H) 7,22 (d,  $J=8,20$  Гц, 1 H) 7,36-7,54 (m, 2 H) 7,61 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,04 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,70 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H).

Приклад 190: Метилловий ефір 4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-3-метоксибензойної кислоти.



Шукану сполуку отримували за реакцією проміжного продукту 189.2 (200 мг, 0,403 ммоль) з йодметаном (86 мг, 0,605 ммоль) у присутності карбонату калію (167 мг, 1,21 ммоль) у 4 мл ДМФА при 100 °C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та сольовим розчином. Неочищений продукт очищували за допомогою автоматичної колонкової хроматографії з нормальною фазою (при елююванні сумішшю н-гептан – етилацетат) та отримували шукану сполуку у вигляді коричнюватої твердої речовини (0,51 г, 0,904 ммоль). ВЕРХ:  $M_{\text{Ret}}=1,19$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  510,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,14 (d,  $J=5,85$  Гц, 3 H) 1,22 (d,  $J=5,85$  Гц, 3 H) 3,61 (d,  $J=19,98$  Гц, 1 H) 3,66-3,93 (m, 9 H) 3,99 (d,  $J=19,98$  Гц, 1 H) 4,36-4,48 (m, 1 H) 5,83 (br. s., 1 H) 6,86 (s, 2 H) 6,92-7,69 (m, 7 H).

Приклад 191: Метилловий ефір 4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-3-(тіазол-5-ілметокси)-бензойної кислоти.



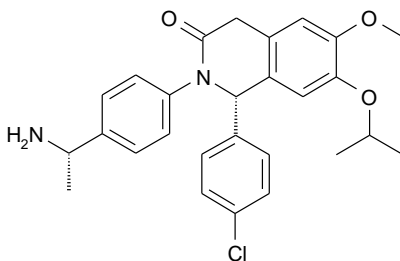
Шукану сполуку отримували за реакцією проміжного продукту 189.2 (400 мг, 0,807 ммоль) з 5-(гідроксиметил)-1,3-тіазолом (139 мг, 1,210 ммоль) у присутності ди-трет-бутилазодикарбоксилату (279 мг, 1,21 ммоль) та трифенілфосфіну у 8 мл сухому ДХМ при кімнатній температурі впродовж 19 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та неочищений продукт очищували за допомогою автоматичної колонкової хроматографії з нормальною фазою (при елююванні за допомогою н-гептан – етилацетат) та отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла (0,375 г, 0,518 ммоль). ВЕРХ:  $M_{\text{Ret}}=1,15$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  593,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 1,15 (d,  $J=5,85$  Гц, 3 H) 1,21 (d,  $J=6,06$  Гц, 3 H) 3,58-3,64 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,89-4,06 (m, 1 H) 4,34-4,44 (m, 1 H) 5,47 (br. s., 2 H).



H) 5,80 (br. s., 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,26 (br. s., 4 H) 7,42-7,83 (m, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 9,04 (br. s., 1 H).

Проміжний продукт 192.1: (S)-2-[4-((S)-1-Аміноетил)феніл]-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

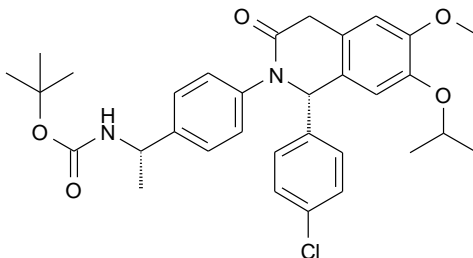
5



Шукану сполуку (1,28 г, 2,75 ммоль, 100 %) отримували у вигляді твердої речовини з проміжного продукту 192.2 (1,55 г, 2,74 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 51. ВЕРХ:  $k_{\text{Ret}}=5,99$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  465,4  $[M+H]^+$ .

10

Проміжний продукт 192.2: Трет-бутиловий ефір ((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-карбамінової кислоти.

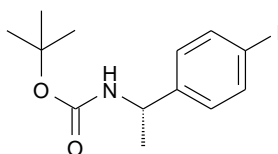


15

Шуканий проміжний продукт (1,61 г, 2,85 ммоль, 49,3 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (2,0 г, 5,78 ммоль) та проміжного продукту 192.3 (2,0 г, 5,78 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $k_{\text{Ret}}=7,55$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  582,5  $[M+NH_4]^+$ .

20

Проміжний продукт 192.3: Трет-бутиловий ефір [(S)-1-(4-йодфеніл)-етил]-карбамінової кислоти.



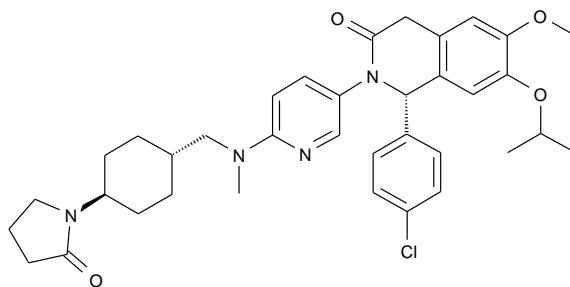
25

До суміші проміжного продукту 178.5 (5,0 г, 20,2 ммоль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (5,64 мл, 40,5 ммоль) в ДХМ (35 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (5,3 г, 24,3 ммоль). Після перемішування впродовж 1 год. при КТ реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ; гексан/ $\text{AcOEt}$  90:10) та отримували (6,27 г, 18,1 ммоль, 89 %) шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ:  $k_{\text{Ret}}=7,35$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  365,2  $[M+NH_4]^+$ .

30

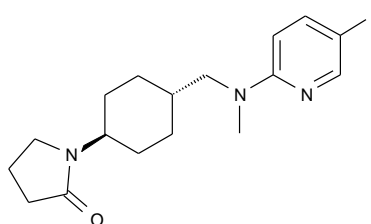
Приклад 195: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

35



Шукану сполуку (28 мг, 0,044 ммоль, 15 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 75.6 (100 мг, 0,289 ммоль) та проміжного продукту 195.1 (120 мг, 0,289 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^D=1,05$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  631,5  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 195.1: 1-(4-((5-йодпіридин-2-іл)-метиламіно)-метил)-транс-циклогексил-піролідін-2-он.



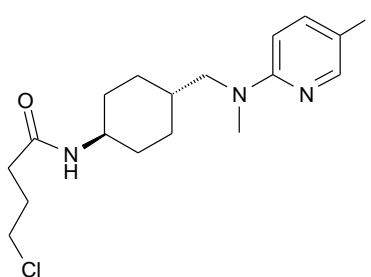
10

До суміші проміжного продукту 195.2 (1,31 г, 2,91 ммоль), карбонату калію (9,26 г, 67,0 ммоль) та ацетону (150 мл) додавали йодид калію (1,015 г, 6,12 ммоль). Суміш перемішували впродовж 48 год. при кип'ятінні із зворотним холодильником. Реакційну суміш концентрували та залишок екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Залишок кристалізували (iPrOH) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевих кристалів (769 мг, 1,71 ммоль, 59 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^D=2,95$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  414,3  $[M+H]^+$ .

15

Проміжний продукт 195.2: 4-Хлор-N-(4-((5-йодпіридин-2-іл)-метиламіно)-метил)-транс-циклогексил)-бутирамід.

20

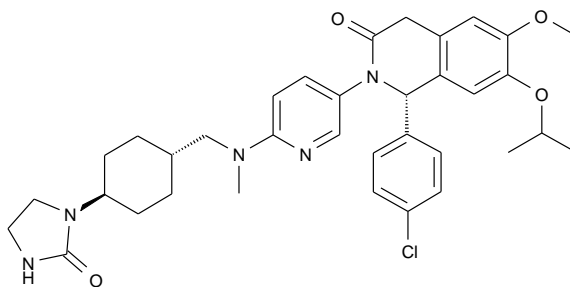


При перемішуванні до розчину проміжного продукту 130.4 (1,0 г, 2,90 ммоль), триетиламіну (0,803 мл, 5,79 ммоль) та хлороформу (30 мл) по краплям додавали 4-хлорбутирилхлорид. Суміш перемішували впродовж 1 год. при КТ. Реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ (2×) та 1М водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Залишок кристалізували (ДХМ - гексан) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевих кристалів (1,30 г, 2,90 ммоль, 99 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^D=4,26$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  450,3  $[M+H]^+$ .

25

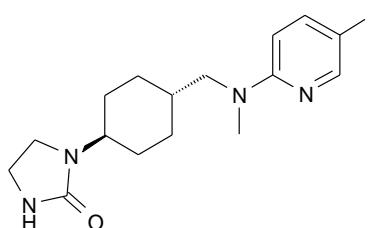
30

Приклад 196: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(2-оксоімідазолідін-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (61 мг, 0,096 ммоль, 33 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 75.6 (100 мг, 0,289 ммоль) та проміжного продукту 196.1 (120 мг, 0,289 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^D=1,12$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  632,6  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 196.1: 1-(4-[[5-йодпіридин-2-іл]-метиламіно]-метил)-транс-циклогексил)-імідазолідин-2-он.



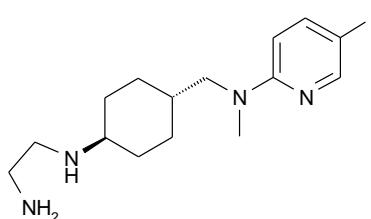
10

До розчину проміжного продукту 196.2 (295 мг, 0,76 ммоль) та ТГФ (30 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (123 мг, 0,76 ммоль). Суміш перемішували впродовж 1 год. при кип'ятінні із зворотним холодильником. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Залишок кристалізували (EtOAc) та отримували шукану сполуку у вигляді бежевих кристалів (204 мг, 0,492 ммоль, 64 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^J=3,71$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  415,3  $[M+H]^+$ .

15

Проміжний продукт 196.2: N\*1\*-(4-[[5-йодпіридин-2-іл]-метиламіно]-метил)-транс-циклогексил)-етан-1,2-діамін.

20

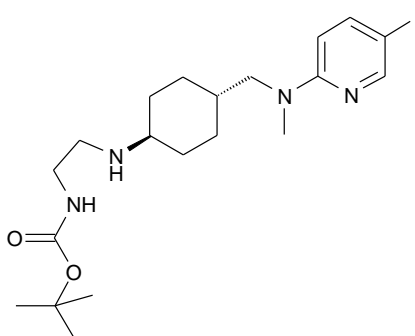


До розчину проміжного продукту 196.3 (390 мг, 0,80 ммоль) та ДХМ (20 мл) додавали ТФК (1,23 мл, 15,8 ммоль). Суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ. Реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ (2×) та 1М водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді жовтуватого масла (298 мг, 767 ммоль, 96 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^J=1,90$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  389,3  $[M+H]^+$ .

25

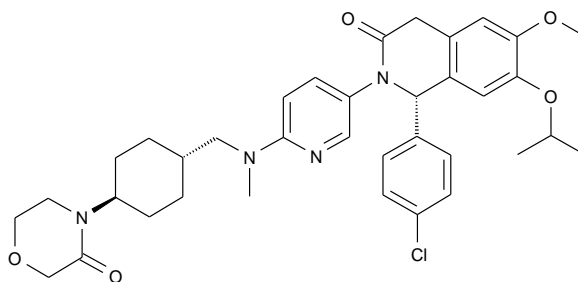
Проміжний продукт 196.3: Трет-бутиловий ефір [2-(4-[[5-йодпіридин-2-іл]-метиламіно]-метил)-транс-циклогексиламіно)-етил]-карбаїмінової кислоти.

30



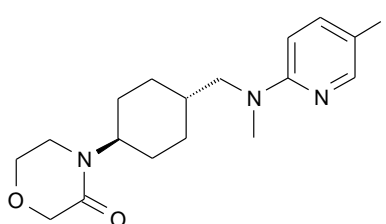
До розчину проміжного продукту 130.4 (800 мг, 2,317 ммоль), трет-бутилового ефіру (2-оксоетил)-карбамінової кислоти (406 мг, 2,55 ммоль) у MeOH (50 мл) при КТ додавали NaBH<sub>4</sub>CN (218 мг, 3,48 ммоль). Суміш перемішували впродовж 18 год. при КТ. Реакційну суміш концентрували та до залишку додавали 1М водний розчин NaHCO<sub>3</sub>, потім екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Органічні фази сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні сумішшю ДХМ – MeOH – 30 % водний розчин NH<sub>4</sub>OH (200:20:1) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді жовтого масла (398 мг, 0,815 ммоль, 35 %). ВЕРХ:  $t_{Ret}=3,64$ .

Приклад 197: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



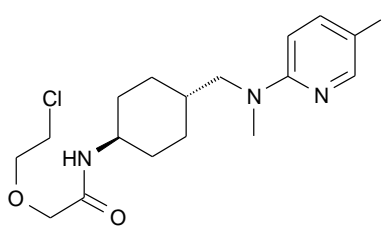
Шукану сполуку (74 мг, 0,113 ммоль, 39 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 75.6 (100 мг, 0,289 ммоль) та проміжного продукту 197.1 (124 мг, 0,289) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{Ret}=1,15$  хвил.; РХ-МС: m/z 647,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 197.1: 4-(4-[(5-йодпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексил)-морфолін-3-он.



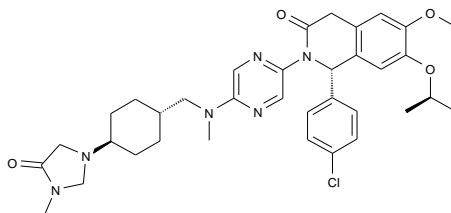
При перемішуванні до розчину проміжного продукту 197.2 (670 мг, 1,439 ммоль) та ТГФ (100 мл) при 0 °С додавали NaH (54,5 мг, 2,158 ммоль). Суміш перемішували впродовж 3 год. при 0 °С. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×) та 1М водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні сумішшю EtOAc - гексан (3:1) та після кристалізації (ДХМ – гексан) отримували шукану сполуку у вигляді жовтуватих кристалів (254 мг, 0,592 ммоль, 41 %). ВЕРХ:  $t_{Ret}=3,66$  хвил.; РХ-МС: m/z 430,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 197.2: 2-(2-Хлоретокси)-N-(4-[(5-йодпіридин-2-іл)-метил-аміно]-метил)-транс-циклогексил)-ацетамід.



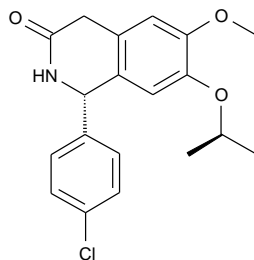
5 Шуканий проміжний продукт (670 мг, 1,424 ммоль, 98 %) отримували у вигляді жовтуватого масла з проміжного продукту 130.4 (500 мг, 1,448 ммоль) та (2-хлоретокси)-ацетилхлориду (227 мг, 1,448 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 195.2. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,40$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  466,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 198: (S)-7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



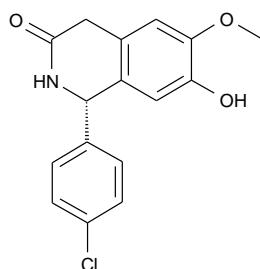
10 Шукану сполуку (96 мг, 0,144 ммоль, 36 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 198.1 (146 мг, 0,400 ммоль) та проміжного продукту 149.1 (50 мг, 0,100 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,21$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  661,7  $[M+H]^+$ .

15 Проміжний продукт 198.1: (S)-7-((R)-Втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



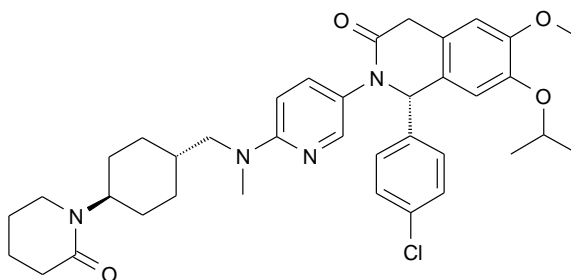
20 До розчину проміжного продукту 198.2 (1,30 г, 4,19 ммоль) у ТГФ (42 мл) при 0 °С послідовно додавали (S)-бутан-2-ол (0,466 г, 6,29 ммоль), ди-трет-бутилазодикарбоксилат (1,93 г, 8,39 ммоль) та трифенілфосфін (зв'язаний з полімером, 3 ммоль/1 г смоли) (2,79 мг, 8,39 ммоль). Суміш перемішували впродовж 75 хвил. при КТ. Реакційну суміш фільтрували, промивали за допомогою EtOAc та фільтрат концентрували. Залишок екстрагували за допомогою EtOAc (3×) та 1М водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні сумішшю ДХМ – MeOH (98:2 → 95:5) після кристалізації (ТБМЕ) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді білої кристалічної речовини (628 мг, 1,728 ммоль, 41 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=1,06$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  360,1  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,82 (t, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 3,30 – 3,35 (d, 1H), 3,46 – 3,51 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,16 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,32 (q, 4H), 8,48 (d, 1H).

Проміжний продукт 198.2: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-гідрокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



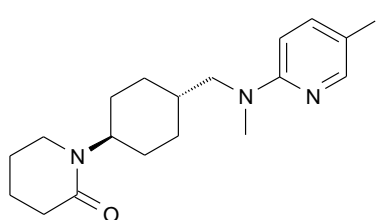
Суміш проміжного продукту 75.6 (5,0 г, 14,46 ммоль) та ортофосфорної кислоти 85 % (48,7 мл, 723 ммоль) перемішували впродовж 1,5 год. при 100 °С. Реакційну суміш охолоджували до КТ, виливали (обережно) у 1М водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (500 мл), рН 7,0, та екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елюванні за допомогою ДХМ забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді жовтої спіненої речовини (4,40 г, 14,20 ммоль, 98 %). ВЕРХ:  $^D t_{\text{Ret}}=0,78$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  304,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3,27 – 3,34 (d, 1H), 3,44 – 3,49 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,46 (bs, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,32 (q, 4H), 8,41 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

Приклад 199: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(2-оксопіперидин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



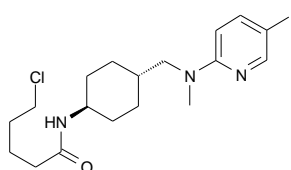
Шукану сполуку (29 мг, 0,045 ммоль, 15 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 75.6 (100 мг, 0,289 ммоль) та проміжного продукту 199.1 (124 мг, 0,289) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $^D t_{\text{Ret}}=1,23$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  645,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 199.1: 1-(4-[(5-Іодпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексил)-піперидин-2-он.



Шуканий проміжний продукт (412 мг, 0,964 ммоль, 66 %) отримували у вигляді жовтуватої спіненої речовини з проміжного продукту 199.2 (680 мг, 1,466 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 197.1. ВЕРХ:  $^D t_{\text{Ret}}=4,34$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  428,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

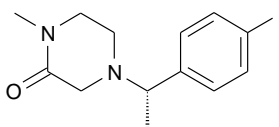
Проміжний продукт 199.2: (4-[(5-Іодпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил)-транс-циклогексил)-амід 5-хлорпентанової кислоти.



Шуканий проміжний продукт (680 мг, 1,437 ммоль, 99 %) отримували у вигляді жовтуватої твердої речовини з проміжного продукту 130.4 (500 мг, 1,448 ммоль) та 5-хлорпентаноїлхлориду

(225 мг, 1,448 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 195.2. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,45$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  464,4  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 200.1: 4-[(S)-1-(4-йодфеніл)-етил]-1-метилпіперазин-2-он.

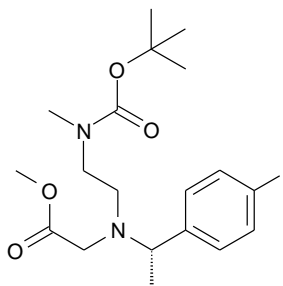


5

Шуканий проміжний продукт (1,16 г, 3,38 ммоль, 75 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 200.2 (1,9 г, 3,99 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 79. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,71$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  345,2  $[M+NH]^+$ .

10

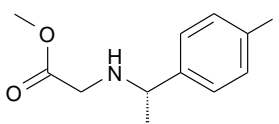
Проміжний продукт 200.2: Метилловий ефір {[2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-[(S)-1-(4-йодфеніл)-етил]-аміно}-оцтової кислоти.



15

Шуканий проміжний продукт (1,9 г, 3,99 ммоль, 85 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 200.3 (1,49 г, 4,67 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.2. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=6,37$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  477,4  $[M+NH]^+$ .

Проміжний продукт 200.3: Метилловий ефір [(S)-1-(4-йодфеніл)-етиламіно]-оцтової кислоти.

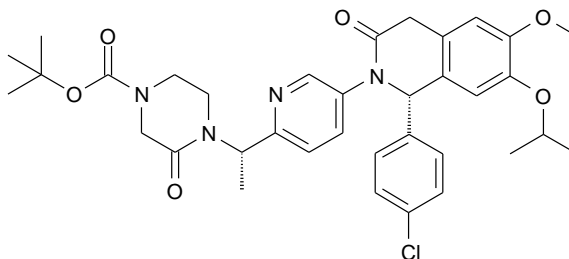


20

Шуканий проміжний продукт (1,5 г, 4,7 ммоль, 74,4 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 178.5 (1,56 г, 6,31 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.1. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,80$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  320,2  $[M+NH]^+$ .

25

Проміжний продукт 201.1: Трет-бутиловий ефір 4-((S)-1-(5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-2-іл)-етил)-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти.

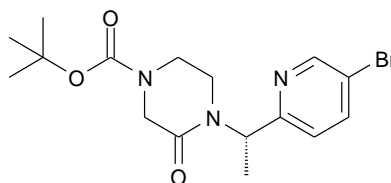


30

Шуканий проміжний продукт (106 мг, 0,16 ммоль, 20,7 %) отримували у вигляді бежевої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (286 мг, 0,82 ммоль) та проміжного продукту 201.2 (312 мг, 0,79 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=5,465$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  649,2  $[M+H]^+$ .

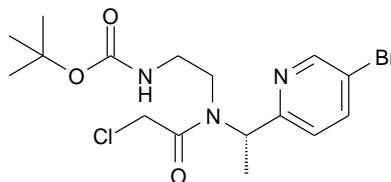
35

Проміжний продукт 201.2: Трет-бутиловий ефір 4-[(S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-етил]-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти.



Шуканий проміжний продукт (1,0 г, 2,6 ммоль, 88 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 201.3 (1,43 г, 2,96 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 178.2. ВЕРХ:  $E_{tRet}=5,029$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  386,0  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 201.3: Трет-бутиловий ефір {2-[(S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-етил]-(2-хлорацетил)аміно}-етил}-карбамінової кислоти.

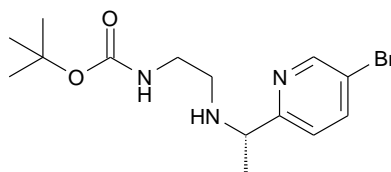


10

Шуканий проміжний продукт (1,43 г, 3,4 ммоль, 72,2 %) отримували з проміжного продукту 201.4 (1,62 г, 4,71 ммоль) та хлорацетилхлориду (0,4 мл, 4,99 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 178.3. ВЕРХ:  $E_{tRet}=5,025$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  422,1  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 201.4: Трет-бутиловий ефір {2-[(S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-етиламіно]-етил}-карбамінової кислоти.

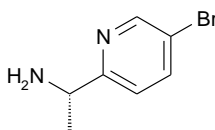
15



Шуканий проміжний продукт (1,69 г, 4,91 ммоль, 68,1 %) отримували у вигляді жовтої твердої речовини з проміжного продукту 201.5 (1,45 г, 7,21 ммоль) та трет-бутилового ефіру (2-брометил)-карбамінової кислоти (2,1 г, 9,38 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 178.4. ВЕРХ:  $E_{tRet}=4,171$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  346,0  $[M+H]^+$ .

20

Проміжний продукт 201.5: (S)-1-(5-Бромпіридин-2-іл)-етиламін.



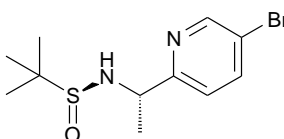
25

Проміжний продукт 201.6 (345 мг, 1,13 ммоль) розчиняли у MeOH (5 мл). Потім при 0 °C впродовж 5 хвил. по краплям додавали 4М розчин HCl у діюсані (1,9 мл, 7,81 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при КТ. Після перемішування впродовж 1 год. розчинник випарювали та отримували білу тверду речовину, яку промивали за допомогою Et<sub>2</sub>O та фільтрували у потоці азоту та отримували білу порошкоподібну речовину (293 мг, 1,05 ммоль, 93 %). ВЕРХ:  $E_{tRet}=3,025$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  202,9  $[M+H]^+$ .

30

Проміжний продукт 201.6: [(S)-1-(5-Бромпіридин-2-іл)-етил]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

35

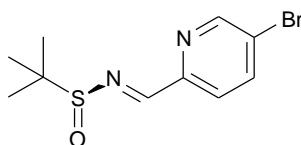


До розчину проміжного продукту 201.7 (3,67 г, 12,68 ммоль) у ДХМ (72 мл) при -60 °C по



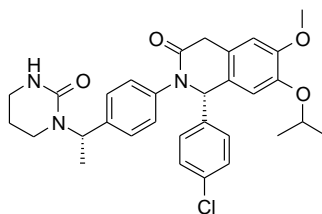
краплям додавали 3М розчин метилмагнійброміду у Et<sub>2</sub>O (8,5 мл, 25,4 ммоль). Реакційна суміш ставала ярко-помаранчевою та потім її нагрівали до -50 °С впродовж 30 хвилин. Потім реакційну суміш повільно нагрівали до 0 °С та температуру впродовж 3 год. підтримували рівною 0 °С за допомогою бані з льодом. Реакційну суміш при енергійному перемішуванні повільно виливали у холодний насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Органічний шар відділяли та водний шар двічі екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали та отримували бежеву порошкоподібну речовину. Неочищену речовину попередньо абсорбували на SiO<sub>2</sub> та очищували за допомогою колонкової хроматографії на SiO<sub>2</sub> (елювання у градієнтному режимі сумішшю AcOEt/гексан від 40:60 до 100:0). Речовину, яка перша елюється, збирали та випарювали та отримували шуканий проміжний продукт (2,88 г, 9,25 моля, 72,9 %). ВЕРХ:  $E_{tRet}=4,654$  хвил.; РХ-МС: m/z 307,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 201.7: 1-(5-Бромпіридин-2-іл)-мет-(Е)-іліденамід 2-метил-пропан-2-сульфінної кислоти.



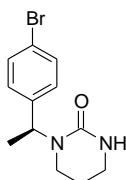
До розчину 5-бром-2-формілпіридину (3,0 г, 16,1 ммоль) у сухому ТГФ (95 мл) при КТ у атмосфері аргону додавали (S)-трет-бутилсульфінамід (2,05 г, 16,9 ммоль). Потім по краплям додавали ізопропоксид титану (7 мл, 33,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 73 °С (зовнішня температура) впродовж 2,5 год. та давали охолотитися. Реакційну суміш при енергійному перемішуванні повільно виливали у суміш приблизно 200 мл сольового розчину та льоду. Завись фільтрували та промивали за допомогою ДХМ. Органічний шар відділяли та водний шар двічі екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували, випарювали та отримували коричневу тверду речовину. Продукт розтирали з холодним ефіром та послідовно відфільтровані тверді речовини об'єднували та отримували шуканий проміжний продукт (3,66 г, 12,4 ммоль, 77 %). ВЕРХ:  $E_{tRet}=4,987$  хвил.; РХ-МС: m/z 291,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 202: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(S)-1-(2-оксотетрагідропіримідин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



Шукану сполуку (22 мг, 0,04 ммоль, 13 %) отримували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини з проміжного продукту 202.1 (86 мг, 0,304 ммоль) та проміжного продукту 75.6 (100 мг, 0,289 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ  $E_{tRet}=1,178$ ; РХ-МС: m/z 565,4 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

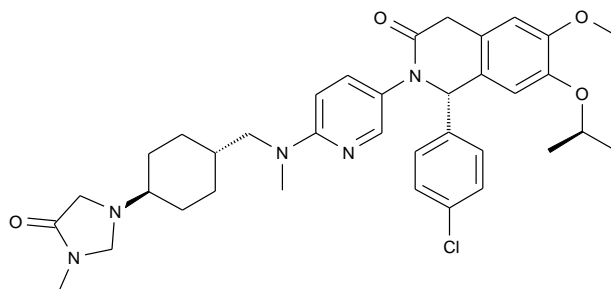
Проміжний продукт 202.1: 1-[(S)-1-(4-Бромфеніл)-етил]-тетрагідропіримідин-2-он.



До розчину S-(-)-1-(4-бромфеніл)етиламіну (1,06 г, 5,3 ммоль) у ТГФ (10 мл) при КТ по краплям додавали 3-хлорпропілізоціанат (0,546 мл, 5,3 ммоль). Через 1 год. додавали NaN (60 % у мінеральному маслі, 0,223 г, 5,57 ммоль) та отриману суспензію перемішували при КТ впродовж 15 год. Реакцію зупиняли за допомогою H<sub>2</sub>O та NaHCO<sub>3</sub> та ТГФ видаляли шляхом випарювання. Залишок піддавали розподіленню між ДХМ та H<sub>2</sub>O. Після розділення водну фазу

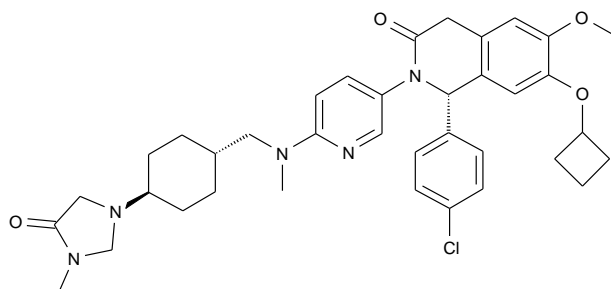
ще тричі екстрагували за допомогою ДХМ, об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ , насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $\text{SiO}_2$ ; елювання у градієнтному режимі, ДХМ/[ДХМ/EtOH 9:1] 1:0  $\rightarrow$  3:7)) та отримували шуканий проміжний продукт (1,39 г, 4,92 ммоль, 93 %) у вигляді безбарвних кристалів. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{F}}=0,992$ ; РХ-МС:  $m/z$  283,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 203: (S)-7-((R)-Втор-бутоксид-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



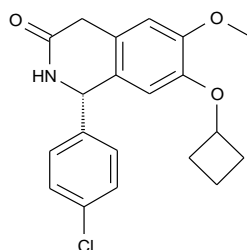
Шукану сполуку (100 мг, 0,150 ммоль, 41 %) отримували у вигляді жовтуватих кристалів з проміжного продукту 198.1 (135 мг, 0,367 ммоль) та проміжного продукту 132.1 (159 мг, 0,367 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{D}}=1,15$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  660,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 204: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-циклобутоксид-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



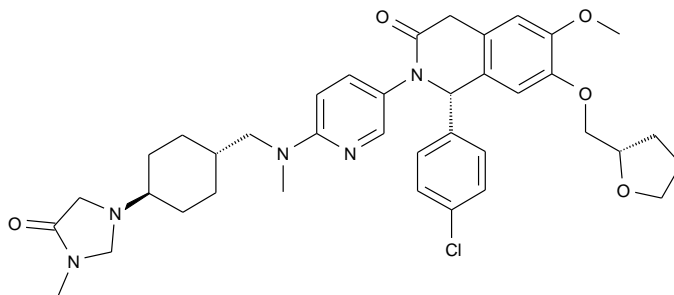
Шукану сполуку (184 мг, 0,277 ммоль, 52 %) отримували у вигляді бежевих кристалів з проміжного продукту 204.1 (190 мг, 0,526 ммоль) та проміжного продукту 132.1 (227 мг, 0,526 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{D}}=1,11$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  658,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Проміжний продукт 204.1: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-циклобутоксид-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



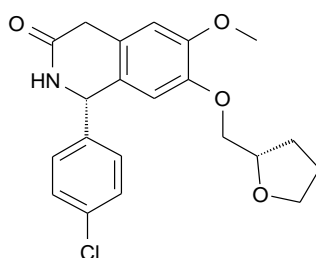
Шуканий проміжний продукт (555 мг, 1,536 ммоль, 32 %) отримували у вигляді білої кристалічної речовини з проміжного продукту 198.2 (1,50 г, 4,84 ммоль) та циклобутанолу (0,529 г, 0,726 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 198.1. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}^{\text{D}}=1,05$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  358,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 205: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-7-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



5 Шукану сполуку (110 мг, 0,158 ммоль, 41 %) отримували у вигляді жовтих кристалів з проміжного продукту 205.1 (150 мг, 0,383 ммоль) та проміжного продукту 132.1 (166 мг, 0,383 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,01$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  688,7  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 205.1: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-6-метокси-7-[(S)-1-(тетрагідро-фуран-2-іл)метокси]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.

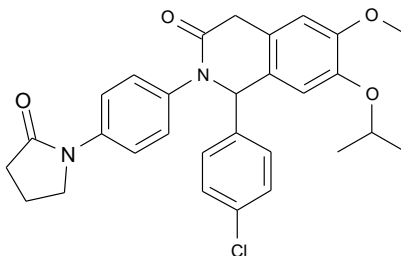


10

Шуканий проміжний продукт (132 мг, 0,340 ммоль, 34 %) отримували у вигляді білої кристалічної речовини з проміжного продукту 198.2 (310 мг, 1,00 ммоль) та (S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)-метанолу (155 мг, 1,50 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 198.1. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,96$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  388,3  $[M+H]^+$ .

15

Приклад 206: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



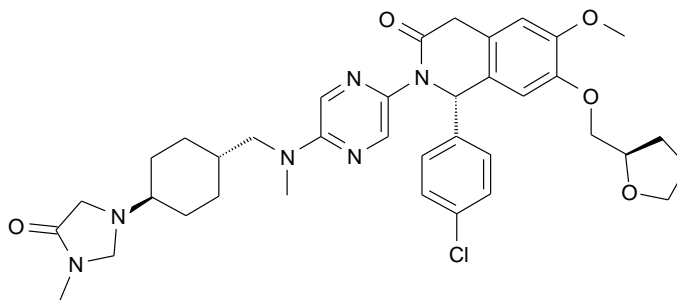
20

Суспензію проміжного продукту 166.2 (150 мг, 0,274 ммоль), 2-піролідину (25,9 мг, 0,30 ммоль),  $Cu(I)I$  (2,61 мг, 0,014 ммоль), гліцину (4,11 мг, 0,055 ммоль) та трикалійфосфату (145 мг, 0,685 ммоль) у ТГФ (1,5 мл) нагрівали при 70 °C впродовж 17 год. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  та сольовим розчином. Об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) ( $SiO_2$ ; елюювання у градієнтному режимі AcOEt/ДХМ=7:3) та отримували шукану сполуку (26 мг, 0,051 ммоль, 18,8 %). ВЕРХ:  $K_{Ret}=6,81$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  505,4  $[M+H]^+$ .

25

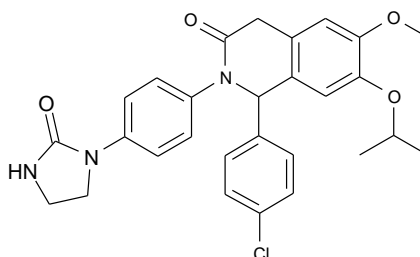
Приклад 207: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідін-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-7-[(R)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.

30



Шукану сполуку (48 мг, 0,07 ммоль, 9,0 %) отримували у вигляді жовтуватої спіненої речовини з проміжного продукту 205.1 (300 мг, 0,77 ммоль) та проміжного продукту 149.1 (296 мг, 0,77 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $E_{tRet}=4,686$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  689,7  $[M+H]^+$ .

Приклад 208: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-(2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.

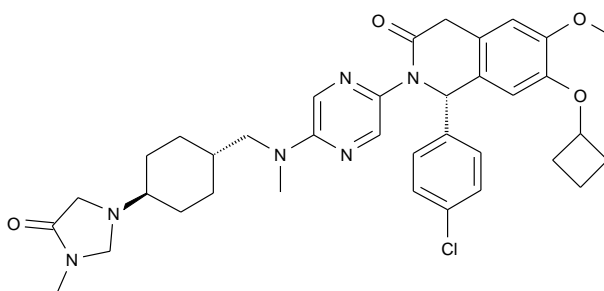


10

Шукану сполуку (7,8 мг, 0,015 ммоль, 2,5 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 166.2 (340 мг, 0,621 ммоль) та імідазолідин-2-ону (107 мг, 1,24 ммоль) за методикою, описаною у публікації Synthesis, 2008, 9, pp1359-1366. ВЕРХ:  $E_{tRet}=5,090$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  506,0  $[M+H]^+$ .

15

Приклад 209: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.

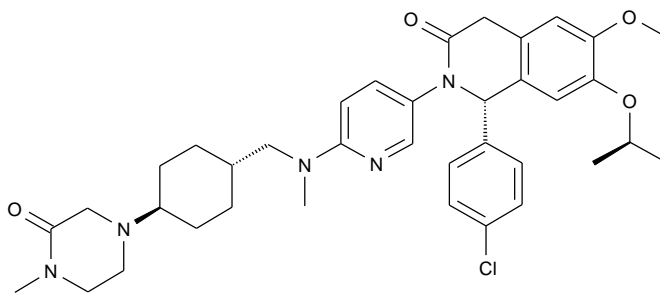


20

Шукану сполуку (126 мг, 0,189 ммоль, 38 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 204.1 (181 мг, 0,50 ммоль) та проміжного продукту 149.1 (193 мг, 0,50 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $D_{tRet}=1,16$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  659,6  $[M+H]^+$ .

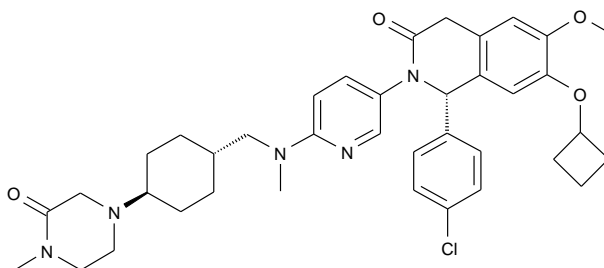
25

Приклад 210: (S)-7-((R)-Втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



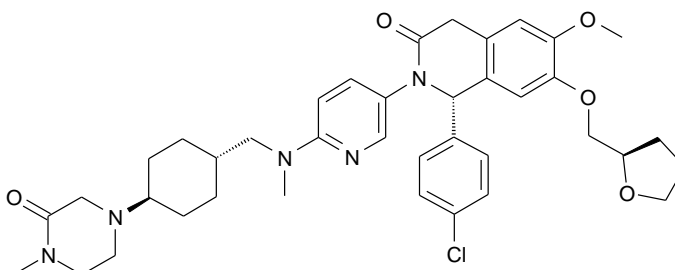
Шукану сполуку (176 мг, 0,258 ммоль, 47 %) отримували у вигляді жовтуватих кристалів з проміжного продукту 198.1 (200 мг, 0,55 ммоль) та проміжного продукту 130.1 (246 мг, 0,55 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,05$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  674,6  $[M+H]^+$ .

Приклад 211: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



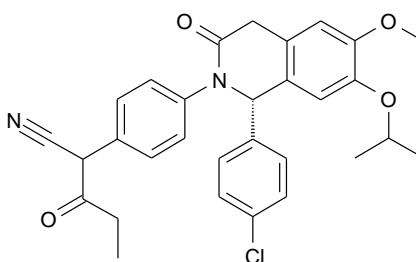
Шукану сполуку (137 мг, 0,202 ммоль, 48 %) отримували у вигляді жовтуватих кристалів з проміжного продукту 204.1 (150 мг, 0,415 ммоль) та проміжного продукту 130.1 (187 мг, 0,415 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,99$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  672,7  $[M+H]^+$ .

Приклад 212: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-7-[(R)-1-(тетрагідро-фуран-2-іл)метокси]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



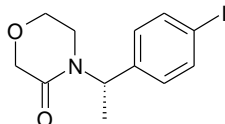
Шукану сполуку (17,1 мг, 0,024 ммоль, 3,2 %) отримували у вигляді жовтуватої спіненої речовини з проміжного продукту 205.1 (300 мг, 0,77 ммоль) та проміжного продукту 130.1 (342 мг, 0,77 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $E_{Ret}=4,10$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  702,0  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 213.1: 2-{4-[(S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-3-оксопентаннітрил.



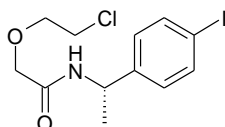
До суміші проміжного продукту 164.2 (138 мг, 0,30 ммоль) та етилпропіонату (0,14 мл, 1,2 ммоль) у ТГФ (0,8 мл) при 0 °С (баня з льодом) додавали 1М розчин LiHMDS у ТГФ. Отриману суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, для зупинки реакції додавали 0,25М водний розчин HCl та суміш екстрагували за допомогою AcOEt (2×). Об'єднані органічні фракції сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та випарювали досуха. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO<sub>2</sub>; елювання у градієнтному режимі AcOEt/ДХМ) та отримували шуканий проміжний продукт (100 мг, 0,17 ммоль, 58 % вихід). ВЕРХ:  $t_{Ret}^G=7,619$  хвил.; РХ-МС: m/z 517,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 214.1: 4-[(S)-1-(4-йодфеніл)-етил]-морфолін-3-он.



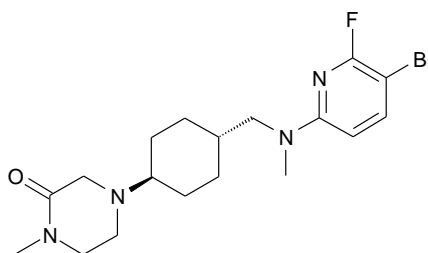
Шуканий проміжний продукт (239 мг, 0,70 ммоль, 81 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 214.2 (320 мг, 0,87 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 178.2. ВЕРХ:  $t_{Ret}^E=5,620$  хвил.; РХ-МС: m/z 331,82 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 214.2: 2-(2-Хлоретокси)-N-[(S)-1-(4-йодфеніл)-етил]-ацетамід.



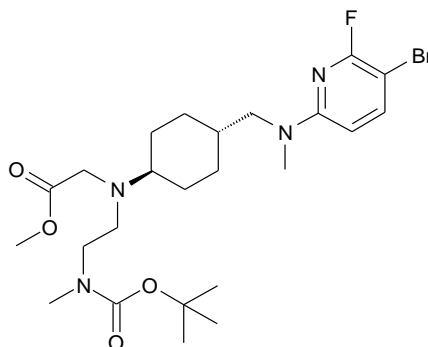
До розчину (2-хлоретокси)-ацетилхлориду (206 мг, 1,31 ммоль) (який отримували за методикою, описаною у публікації Heterocycles, vol 74, pp 437-445) у ТГФ (5 мл) додавали проміжний продукт 178.5 (216 мг, 0,87 ммоль) та Et<sub>3</sub>N (0,48 мл, 3,5 ммоль). Після перемішування впродовж ночі при КТ реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії та отримували (320 мг, 0,87 ммоль, 100 %) шукану сполуку у вигляді бежевого масла. ВЕРХ:  $t_{Ret}^E=5,088$  хвил.; РХ-МС: m/z 367,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 216.1: 4-(4-[[[(5-Бром-6-фторпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексил]-1-метилпіперазин-2-он.



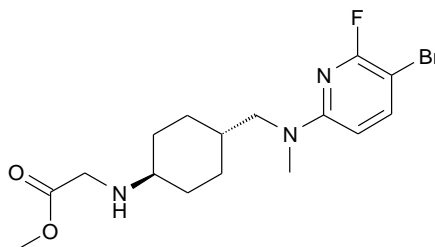
Шуканий проміжний продукт (701 мг, 1,70 ммоль, 99 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 216.2 (950 мг, 1,71 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 79. ВЕРХ:  $t_{Ret}^G=5,876$  хвил.; РХ-МС: m/z 415,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Проміжний продукт 216.2: Метилловий ефір {[4-[[[(5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил]-транс-циклогексил]-[2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-аміно}-оцтової кислоти.



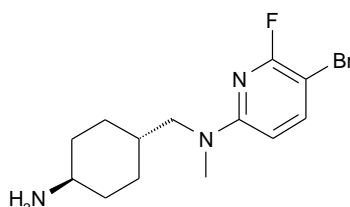
Шуканий проміжний продукт (956 мг, 1,75 ммоль, 91 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 216.3 (750 мг, 1,93 ммоль) та трет-бутилового ефіру метил-(2-оксоетил)-карбамінової кислоти (502 мг, 2,90 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.2. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=7,363$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  547,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 216.3: Метилловий ефір (4-[(5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти.



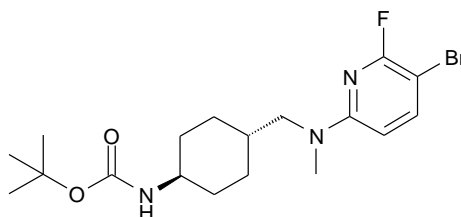
Шуканий проміжний продукт (2,99 г, 7,7 ммоль, 84 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 216.4 (3,55 г, 9,12 ммоль) та метил-2-бромацетату (0,88 мл, 9,58 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 79.1. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=6,097$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  390,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 216.4: (Транс-4-аміноциклогексилметил)-(5-бром-6-фтор-піридин-2-іл)-метиламін.



Шуканий проміжний продукт (3,59 г, 9,23 ммоль, 83 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 216.5 (4,62 мг, 11,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.3. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=5,835$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  316,3  $[M+H]^+$ .

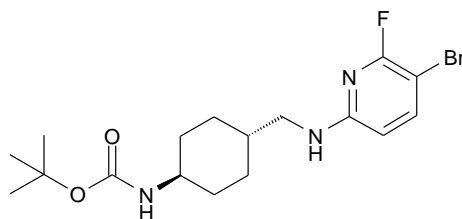
Проміжний продукт 216.5: Трет-бутиловий ефір (4-[(5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-метиламіно]-метил}-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.



Шуканий проміжний продукт (3,82 г, 9,18 ммоль, 56,8 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 216.6 (6,5 г, 16,1 ммоль) та 37 % водного розчину

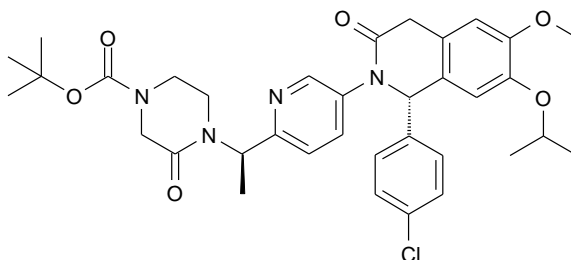
формальдегіду (122 мл, 1616 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 77.1. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=8,299$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  416,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 216.6: Трет-бутиловий ефір {4-[(5-бром-6-фторпіридин-2-іламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбамінової кислоти.



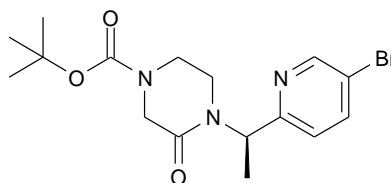
Шуканий проміжний продукт (6,56 г, 16,3 ммоль, 72,4 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з трет-бутилового ефіру (4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (5,63 г, 24,7 ммоль) та 5-бром-6-фторпіридин-2-іламіну (4,3 г, 22,5 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 75.7. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=7,827$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  402,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 219.1: Трет-бутиловий ефір 4-((R)-1-{5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-піридин-2-іл}-етил)-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти.



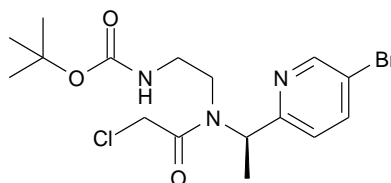
Шуканий проміжний продукт (100 мг, 0,154 ммоль, 8,2 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 75.6 (671 мг, 1,94 ммоль) та проміжного продукту 219.2 (724 мг, 1,88 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 75. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=5,473$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  649,2  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 219.2: Трет-бутиловий ефір 4-[(R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-етил]-3-оксопіперазин-1-карбонової кислоти.



Шуканий проміжний продукт (764 мг, 1,97 ммоль, 99 %) отримували у вигляді коричневої твердої речовини з проміжного продукту 219.3 (837 мг, 1,99 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 178.2. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=5,031$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  385,9  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 219.3: Трет-бутиловий ефір {2-[[[(R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-етил]-(2-хлорацетил)аміно]-етил]-карбамінової кислоти.

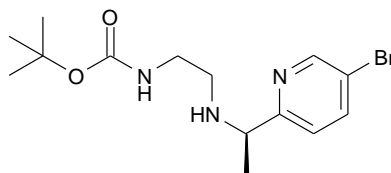


Шуканий проміжний продукт (837 мг, 1,99 ммоль, 80 %) отримували з проміжного продукту 219.4 (858 мг, 2,49 ммоль) та хлорацетилхлориду (0,21 мл, 2,62 ммоль) аналогічно одержанню



проміжного продукту 178.3. ВЕРХ:  $E_{tRet}=3,024$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  421,9  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 219.4: Трет-бутиловий ефір {2-[(R)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-етиламіно]-етил}-карбамінової кислоти.

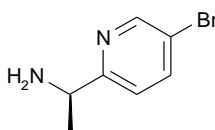


5

Шуканий проміжний продукт (868 мг, 2,52 ммоль, 73,2 %) отримували у вигляді помаранчевої твердої речовини з проміжного продукту 219.5 (693 мг, 3,45 ммоль) та трет-бутилового ефіру (2-брометил)-карбамінової кислоти (1,0 г, 4,48 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 178.4. ВЕРХ:  $E_{tRet}=4,085$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  346,1  $[M+H]^+$ .

10

Проміжний продукт 219.4: (R)-1-(5-Бромпіридин-2-іл)-етиламін.

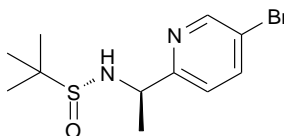


15

Шуканий проміжний продукт (1,03 г, 3,72 ммоль, 92 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 219.5 (1,24 г, 4,06 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 201.5. ВЕРХ:  $E_{tRet}=3,024$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  202,9  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 219.5: [(R)-1-(5-Бромпіридин-2-іл)-етил]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

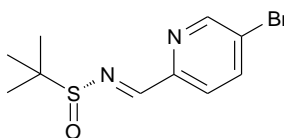
20



Шуканий проміжний продукт (1,24 г, 4,06 ммоль, 54,6 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з проміжного продукту 219.6 (2,15 г, 7,43 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 201.6. ВЕРХ:  $E_{tRet}=4,624$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  306,83  $[M+H]^+$ .

25

Проміжний продукт 219.6: [(R)-1-(5-Бромпіридин-2-іл)-етил]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

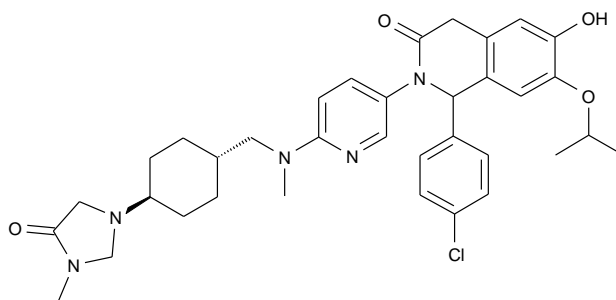


30

Шуканий проміжний продукт (2,15 г, 7,43 ммоль, 46,1 %) отримували у вигляді білої твердої речовини з 5-бром-2-формілпіридину (3,0 г, 16,1 ммоль) та (R)-трет-бутилсульфінаміду (2,05 г, 16,9 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 201.7. ВЕРХ:  $E_{tRet}=5,029$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  290,74  $[M+H]^+$ .

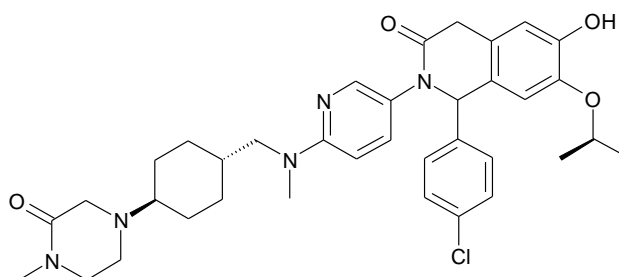
35

Приклад 223: 1-(4-Хлорфеніл)-6-гідрокси-7-ізопропокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



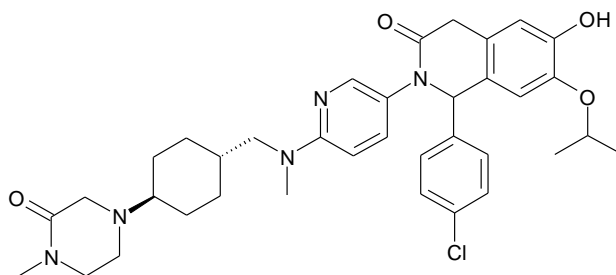
При перемішуванні до суміші сполуки прикладу 132 (100 мг, 0,155 ммоль) та ДМФА (2,0 мл) додавали гідрід натрію (15,6 мг, 0,650 ммоль). Після перемішування 15 хвил. при КТ по краплям додавали при КТ бутан-1-тіол (0,055 мл, 0,511 ммоль) та отриману реакційну суміш відразу нагрівали (масляна баня; 160 °C) впродовж 15 хвил. Отриману неочищену речовину очищували за допомогою препаративної ВЕРХ із зворотною фазою (система Waters) та отримували рацемічну шукану сполуку у вигляді жовтуватої спіненої речовини (42 мг, 0,066 ммоль, 43 %). ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=3,99$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  632,6  $[M+H]^+$ .

Приклад 224: 7-((R)-Втор-бутоксид)-1-(4-хлорфеніл)-6-гідрокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



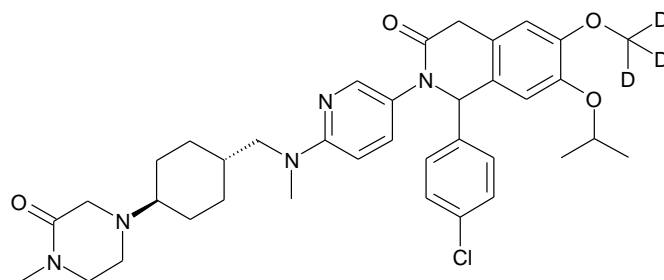
Шукану сполуку (45 мг, 0,067 ммоль, 45 %) отримували у вигляді жовтуватої спіненої речовини зі сполуки прикладу 210 (100 мг, 0,148 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 223. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=4,11$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  660,7  $[M+H]^+$ .

Приклад 225: 1-(4-Хлорфеніл)-6-гідрокси-7-ізопропокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



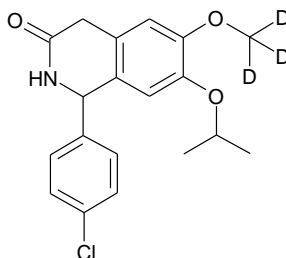
Шукану сполуку (33 мг, 0,051 ммоль, 48 %) отримували у вигляді бежевої спіненої речовини зі сполуки прикладу 130 (70 мг, 0,105 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 223. ВЕРХ:  $t_{\text{Ret}}=0,93$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  646,6  $[M+H]^+$ .

Приклад 226: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-d<sub>3</sub>.метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.



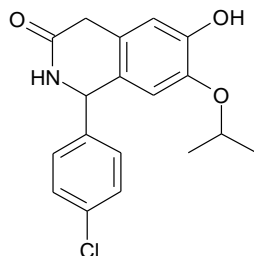
Шукану сполуку (57 мг, 0,085 ммоль, 7,4 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 226.1 (400 мг, 1,147 ммоль) та проміжного продукту 130.1 (507 мг, 1,147 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $t_{Ret}=0,99$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  663,6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ ) 0,89-1,13 (m, 4 H) 1,17 (d,  $J=6,05$  Гц, 3 H) 1,22 (d,  $J=5,85$  Гц, 3 H) 1,56-1,64 (m, 1 H) 1,63-1,82 (m, 4 H) 2,18-2,27 (m, 1 H) 2,66 (t,  $J=5,35$  Гц, 2 H) 2,78 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 3,04 (s, 2 H) 3,18 (t,  $J=5,25$  Гц, 2 H) 3,26-3,33 (m, 2 H) 3,55-4,01 (m, 2 H) 4,38-4,46 (m, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 6,51 (d,  $J=8,88$  Гц, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,20 (dd,  $J=9,08, 2,62$  Гц, 1 H) 7,35 (s, 4 H) 7,76 (d,  $J=2,42$  Гц, 1 H).

Проміжний продукт 226.1: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6- $d_3$ -метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



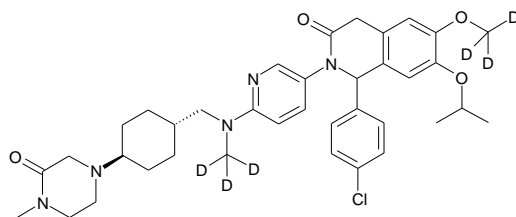
До розчину проміжного продукту 226.2 (1,50 г, 4,52 ммоль) та ДМФА (4,0 мл) додавали карбонат калію (1,25 г, 9,04 ммоль) та йодметан- $d_3$  (1,41 мл, 22,6 ммоль). Суспензію перемішували впродовж 2 год. при 60 °С. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×) та 1М водним розчином  $NaHCO_3$  (1×). Органічні фази промивали сольовим розчином та сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та випарювали досуха. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії з нормальною фазою при елююванні сумішшю EtOAc - гексан після кристалізації (ДХМ - гексан) забезпечувало одержання шуканої сполуки у вигляді білої кристалічної речовини (1,10 г, 3,09 ммоль, 68 %): ВЕРХ:  $t_{Ret}=5,02$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  349,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 226.2: 1-(4-Хлорфеніл)-6-гідрокси-7-ізопропокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



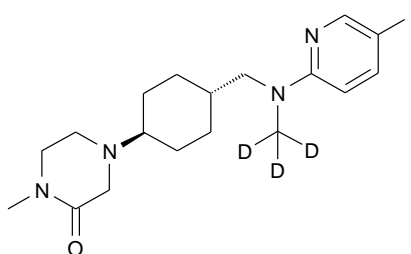
Шуканий проміжний продукт (4,20 г, 12,15 ммоль, 70 %) отримували у вигляді жовтої спіненої речовини з проміжного продукту 138.1 (6,0 г, 17,35 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 223. ВЕРХ:  $t_{Ret}=4,72$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  332,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 227: 1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6- $d_3$ -метокси-2-(6-{ $d_3$ -метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.



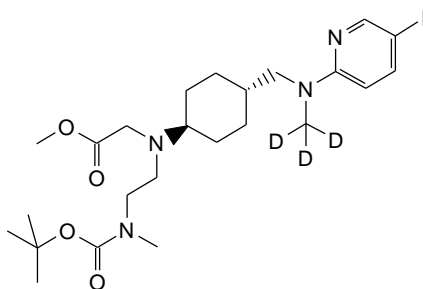
Шукану сполуку (180 мг, 0,267 ммоль, 47 %) отримували у вигляді жовтуватих кристалів з проміжного продукту 226.1 (200 мг, 0,562 ммоль) та проміжного продукту 227.1 (253 мг, 0,562 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $^D t_{Ret}=0,99$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  666,6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 0,95 (q,  $J=11,50$  Гц, 2 H), 1,03-1,14 (m, 2 H), 1,17 (d,  $J=6,05$  Гц, 3 H), 1,22 (d,  $J=6,05$  Гц, 3 H), 1,54-1,62 (m, 1 H), 1,63-1,83 (m, 4 H), 2,23 (t,  $J=11,40$  Гц, 1 H), 2,66 (t,  $J=5,15$  Гц, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 3,04 (s, 2 H), 3,18 (t,  $J=5,25$  Гц, 2 H), 3,20-3,29 (m, 2 H), 3,60 (d, 1 H), 3,96 (d,  $J=19,98$  Гц, 1 H), 4,35-4,47 (m,  $J=5,99, 5,99, 5,99, 5,99, 5,99, 5,75$  Гц, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,51 (d,  $J=9,08$  Гц, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,20 (dd,  $J=9,08, 2,62$  Гц, 1 H), 7,35 (s, 4 H), 7,76 (d,  $J=2,42$  Гц, 1 H).

Проміжний продукт 227.1: 4-(4-[[5-йодпіридин-2-іл)- $d_3$ -метиламіно]-метил]-транс-циклогексил)-1-метилпіперазин-2-он.



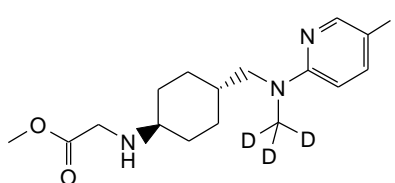
Шуканий проміжний продукт (4,51 г, 10,03 ммоль, 85 %) отримували у вигляді бежевих кристалів з проміжного продукту 227.2 (7,55 г, 11,77 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130,1. ВЕРХ:  $^D t_{Ret}=0,77$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  446,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 227.2: Метиловий ефір [[2-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)-етил]-(4-[[5-йодпіридин-2-іл)- $d_3$ -метиламіно]-метил]-транс-циклогексил)аміно]-оцтової кислоти.



Шуканий проміжний продукт (7,65 г, 11,92 ммоль, 96 %) отримували у вигляді безбарвного масла з проміжного продукту 227.3 (5,80 г, 12,42 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130,2. ВЕРХ:  $^D t_{Ret}=1,12$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  578,1  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 227.3: Метиловий ефір (4-[[5-йодпіридин-2-іл)- $d_3$ -метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно)-оцтової кислоти.

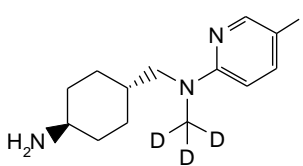


Шуканий проміжний продукт (5,90 г, 12,63 ммоль, 90 %) отримували у вигляді бежевого

масла з проміжного продукту 227.4 (6,10 г, 17,34 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130,3. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,69$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  420,9  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 227.4: (Транс-4-аміноциклогексилметил)-(5-йодпіридин-2-іл)- $d_3$ -метиламін.

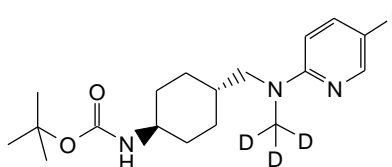
5



Шуканий проміжний продукт (6,22 г, 17,68 ммоль, 94 %) отримували у вигляді бежевих кристалів з проміжного продукту 227.5 (8,50 г, 18,77 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130,4. ВЕРХ:  $D_{Ret}=0,66$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  349,0  $[M+H]^+$ .

10

Проміжний продукт 227.5: Трет-бутиловий ефір (4-[(5-йодпіридин-2-іл)- $d_3$ -метиламіно]-метил}-транс-циклогексил)-карбамінової кислоти.

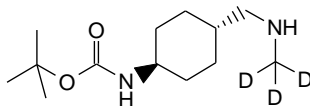


15

Шуканий проміжний продукт (8,60 г, 18,99 ммоль, 56 %) отримували у вигляді бежевих кристалів з проміжного продукту 227.6 (8,40 г, 33,9 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130,5. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,41$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  449,3  $[M+H]^+$ .

Проміжний продукт 227.6: Трет-бутиловий ефір (транс-4- $d_3$ -метиламінометил-циклогексил)-карбамінової кислоти.

20

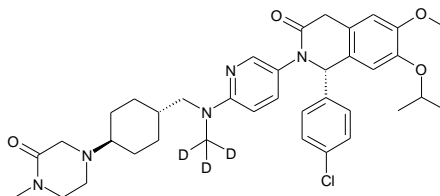


Шуканий проміжний продукт (8,50 г, 34,3 ммоль, 51 %) отримували у вигляді бежевих кристалів з трет-бутилового ефіру транс-(4-формілциклогексил)-карбамінової кислоти (15,5 г, 67,5 ммоль) та солі з HCl сполуки  $CD_3NH_2$  (5,05 г, 70,9 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130,6. МС:  $m/z$  245,38  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ): 0,85 – 1,16 (m, 4H), 1,33 – 1,54 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,75 (d, 4H), 2,58 (d, 2H), 3,12 (m, 1H), 6,69 (d, 1H).

25

Приклад 228: (S)-1-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{ $d_3$ -метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он.

30



Шукану сполуку (244 мг, 0,364 ммоль, 42 %) отримували у вигляді білої кристалічної речовини з проміжного продукту 75.6 (300 мг, 0,859 ммоль) та проміжного продукту 227.1 (386 мг, 0,859 ммоль) аналогічно одержанню у прикладі 130. ВЕРХ:  $D_{Ret}=1,00$  хвил.; РХ-МС:  $m/z$  663,6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $DMCO-d_6$ ) 0,95 (q,  $J=11,64$  Гц, 2 H), 1,05-1,15 (m, 2 H), 1,17 (d,  $J=6,05$  Гц, 3 H), 1,22 (d,  $J=6,05$  Гц, 3 H), 1,54-1,63 (m, 1 H), 1,63-1,81 (m, 4 H), 2,23 (t,  $J=11,20$  Гц, 1 H), 2,66 (t,  $J=5,15$  Гц, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 3,04 (s, 2 H), 3,18 (t,  $J=5,25$  Гц, 2 H), 3,21-3,31 (m, 2 H), 3,60 (d, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,96 (d, 1 H), 4,35-4,47 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,51 (d,  $J=9,08$  Гц, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,20 (dd,  $J=9,08, 2,42$  Гц, 1 H), 7,35 (s, 4 H), 7,76 (d,  $J=2,42$  Гц, 1 H).

35

40

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки, приведеної як приклад

у даному винаході.

Іншими спорідненими еталонними сполуками є:

1-(2-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он,  
 6,7-діетокси-1-(2-фторфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он,  
 6,7-діетокси-2-(4-метоксифеніл)-1-о-толіл-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он,  
 6,7-діетокси-2-(4-метоксифеніл)-1-(2-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он,  
 6,7-діетокси-1-(3-фторфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он,  
 6,7-діетокси-2-(4-метоксифеніл)-1-м-толіл-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он та  
 6,7-діетокси-2-(4-метоксифеніл)-1-(3-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он.

Таблиця 2

Інгібуюча активність по відношенню до Hdm2 та  
 Hdm4 типових сполук, запропонованих у даному винаході.

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ) для інгібування p53-Hdm2 за даними дослідження (TR-FRET)	IC <sub>50</sub> (мкМ) для інгібування p53-Hdm4 за даними дослідження (TR-FRET)
1	0,1159	90,18
3	44,9235	HB
4	71,1878	HB
5	50,6536	HB
6	5,505	57,73
7	70,2577	HB
8	0,7232	HB
9	5,6602	HB
10	16,7589	HB
12	0,8843	60,64
13	1,6775	HB
14	0,3889	65,67
16	1,3095	HB
17	0,9706	45,89
18	0,6247	HB
20	10,2885	HB
21	25,2904	HB
22	0,2458	51,15
23	1,3811	HB
24	0,4242	41,7
25	0,1346	HB
26	0,1153	62,61
28	0,0818	60,15
29	0,3316	38,39
30	0,1585	23,72
31	0,1538	11,38
32	0,1201	8,13
34	0,5927	HB
35	0,8769	HB
36	1,383	82,03
38	0,1904	17,46
39	16,203	HB
41	0,4105	41,37
42	0,0084	19,32
43	0,6072	HB
44	1,4681	HB
45	0,0047	6,01
46	0,0091	10,4
47	0,0035	4,06
48	0,006	8,01
49	0,0107	HB

Таблиця 2

Інгібуюча активність по відношенню до Hdm2 та  
Hdm4 типових сполук, запропонованих у даному винаході.

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ) для інгібування p53-Hdm2 за даними дослідження (TR-FRET)	IC <sub>50</sub> (мкМ) для інгібування p53-Hdm4 за даними дослідження (TR-FRET)
50	0,0123	24,51
51	0,0037	4,04
52	0,0058	4,54
53	0,0023	2,3
55	0,1898	63,71
56	0,0471	26,74
57	0,0724	32,78
59	0,0512	29,06
60	0,0472	30,11
61	0,0426	30,79
62	0,1142	77,38
63	0,2599	91,98
64	0,2026	64,38
65	0,0693	43,66
66	0,106	67,48
67	0,0152	16,72
68	0,022	18,15
69	0,1119	41,62
70	0,0152	11,21
72	0,0269	17,86
73a	0,0019	2,88
73b	0,7875	52,51
75	0,0025	2,24
76	0,0027	2,89
77	0,0036	9,87
78	0,0049	22,75
79	0,0016	1,66
80	0,0029	2,8
81	0,0033	2,31
82	0,0063	7,05
83	0,0018	3,01
84	0,0014	1,84
87	0,0333	27,9
88	0,0349	24,89
89	0,0142	9
90	0,2167	HB
92	0,7191	HB
93	0,0215	12,5
94	0,0983	34,46
95	0,104	38,04
103	0,002	1,70
105	0,0018	2,03
106	0,0008	2,10
113	0,0014	1,73
122	0,0077	8,34
123	0,0047	6,83
124	0,0057	HB
125	0,007	8,12
130	0,0017	1,63
134	0,0041	5,09
140	0,0043	3,75

Таблиця 2

Інгібуюча активність по відношенню до Hdm2 та  
Hdm4 типових сполук, запропонованих у даному винаході.

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ) для інгібування p53-Hdm2 за даними дослідження (TR-FRET)	IC <sub>50</sub> (мкМ) для інгібування p53-Hdm4 за даними дослідження (TR-FRET)
148	0,0012	2,15
149	0,0043	4,13
178	0,0071	8,58
192	0,521	НВ
204	0,0021	1,36
205	0,0038	1,56
218	0,033	36,5

НВ = не встановлено.

У іншому варіанті здійснення даних винахід відноситься до кристалічної форми І сульфату сполуки прикладу 106, ((S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]аміно}феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-ону), та до способу одержання зазначеної кристалічної форми. Розкрита кристалічна форма І сульфату набагато краще переробляється у порівнянні з аморфною формою вільної основи та має кращу розчинність та стабільність.

Спосіб одержання кристалічної форми І сульфату сполуки прикладу 106:

А: Методика зависі

Розчинник: ізопентиловий спирт

(1) Приблизно 5 мг лікарської речовини спочатку розчиняли в 100 мкл ІПС (ізопропіловий спирт).

(2) До розчину дуже повільно додавали 364 мкл 0,025 н. сірчаної кислоти, забезпечуючи повільне осадження під час перемішування при 60 °С.

(3) Суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі.

(4) Надосадову рідину видаляли центрифугуванням.

(5) Твердий продукт сушили у вакуумній сушильній шафі при 40 °С впродовж ночі та досліджували за допомогою ПРРГ (порошкова рентгенографія). Спосіб проводили у збільшеному масштабі та отримані таким способом зразки додатково досліджували з використанням ПРРГ. Отримували кристалічну форму І.

Рентгенографічні дані отримували при кімнатній температурі з використанням порошкового дифрактометра Bruker AXS GMBH D8Discover (випромінювання Cu K $\alpha$ ), оснащеного автоматичним пристроєм для заміни зразків, тета-тета гоніометром, автоматичними щілинами для розходження пучку, другим монохроматором та сцинтиляційним лічильником. Зразки для аналізу отримували обережним протисканням сполуки через скляний фільтр. Зразок обертати при опроміненні рентгенівським випромінюванням Cu K $\alpha$ 1 (довжина хвилі =1,54184 ангстрема) та рентгенівська трубка працювала при 40 кВ/40 мА. Аналізи проводили при роботі гоніометра у безперервному режимі впродовж 120 сек. з кроком 0,02° у діапазоні кутів 2-тета від 5° до 45°.

Отримані піки налаштовували за кремнієм як еталонним стандартом.

Назва приладу: рентгенівський дифрактометр

Модель: D8 Discover

Виробник: Bruker AXS GMBH

Довжина хвилі: 1,54184 Å (Cu)

Установки генератора: 40,00 кВ, 40,00 мА

Монохроматор

Детектор: HI-STAR

Розмір кадру: 1024 пікселя, 107,79 мм

Експериментальна методика:

Початкове значення 2-тета: 5,0°

Кінцеве значення 2-тета: 45,0°

Перекидання пікселів: 20 %

Крок інтегрування: 0,02°

Тривалість сканування: 120 сек.

Температура: Кімнатна температура



Таблиця А:

Дані ПРРГ для кристалічної форми І сульфату сполуки прикладу 106 (А: методика зависі)

Кут	Міжплощинна відстань	Інтенсивність, %
2-тета°	ангстреми	%
17,1	5,20	126
18,7	4,74	103
20,4	4,35	89,2
21,4	4,14	93,5
22,9	3,89	183
23,5	3,78	111
24,1	3,68	132
28,3	3,15	88,9

В: Методика анти-розчиннику

Розчинники: ізопропіловий спирт

5 (1) Приблизно 5 мг лікарської речовини спочатку розчиняли у 91 мкл 0,025 н. сірчаної кислоти у ІПС.

(2) До осаду сполуки при перемішуванні при 55-60 °С додавали анти-розчинник, метил-трет-бутиловий ефір.

(3) Суспензію перемішували при 55-60 °С впродовж ночі.

(4) Надосадову рідину видаляли центрифугуванням.

10 (5) Твердий продукт сушили у вакуумній сушильній шафі при 40 °С впродовж ночі та досліджували за допомогою ПРРГ. Спосіб проводили у збільшеному масштабі. Отримані таким способом зразки додатково досліджували з використанням ПРРГ. Отримували кристалічну форму І.

Таблиця В:

Дані ПРРГ для кристалічної форми І сульфату сполуки прикладу 106 (В: методика анти-розчиннику)

Кут	Міжплощинна відстань	Інтенсивність, %
2-тета°	ангстреми	%
13,5	6,56	89,1
16,6	5,35	117
16,9	5,24	226
18,8	4,73	114
19,8	4,48	167
21,3	4,17	117
22,7	3,92	270
23,9	3,72	172
24,9	3,57	180

15

похибка +/- 0,2°.

20 Спеціаліст у галузі кристалографії повинен розуміти, що відносні інтенсивності різних піків, приведені у таблицях та на кресленнях, можуть змінюватися в залежності від цілого ряду факторів, таких як орієнтаційні ефекти кристалів у рентгенівському пучку та чистота досліджуваної речовини. Положення піків також можуть мінятися через коливання маси зразку, але в основному вони будуть однаковими.

Передбачається, що утворений сульфат являє собою бісульфат.

25 У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до кристалічної форми І сульфату (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-ону, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням випромінювання Cu Kα, яка включає: наступні піки:

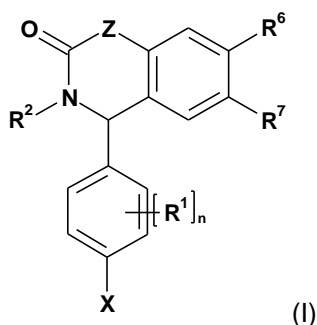
Кут 2-тета°: 18,8, 21,3 та 22,7, похибка +/- 0,2°.

На фіг. 1 приведені дані порошкової рентгенограми для кристалічної форми I сульфату сполуки прикладу 106, отриманої за методикою запису.

На фіг. 2 приведені дані порошкової рентгенограми для кристалічної форми I сульфату сполуки прикладу 106, отриманої за методикою анти-розчиннику.

5 Додаткові варіанти здійснення:

1. Заміщений азотовмісний біциклічний гетероцикл формули (I) та/або його таутомери та/або N-оксиди та/або фармацевтично прийнятні солі,



у якій

Z позначає CH<sub>2</sub> або N-R<sup>4</sup>;

X позначає галоген;

R<sup>4</sup> вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, R'O-, (R'')<sub>2</sub>N-;

R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: R'O-, (R'')<sub>2</sub>N-;

R'' вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкеніл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкеніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-, гетероцикліл-, арил-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, арилкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, арилкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідроксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, амінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, арилкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, де арил, гетероцикліл та C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу;

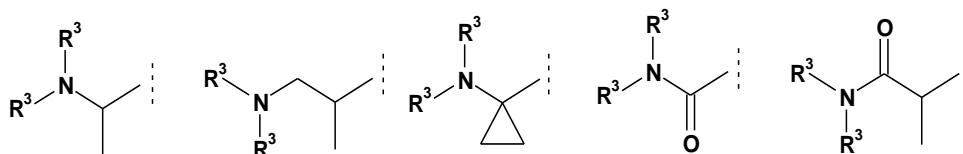
R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка включає: галоген-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкеніл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, аміно-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

n дорівнює від 0 до 2;

R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає:

(A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де Y відсутній (зв'язок), або

(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з



та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-,  
ціано-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

5 або

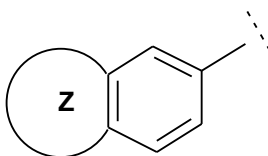
(В) феніл, 2-піридил або 3-піридил, які містять у пара-положенні замісник, вибраний з групи,  
що включає: ціано-, галоген-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
гідроксикарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, (приєднаний  
через атом С)-гетероцикліл-, де (приєднаний через атом С)-гетероцикліл є незаміщеним або  
10 містить 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген,  
гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу; та необов'язково  
містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

або

15 (С) феніл, заміщений у орто-положенні групою R<sup>3</sup>O- та який містить у пара- або мета-  
положенні замісник, вибраний з групи, що включає метил або хлор;

або

(D) (приєднаний через атом С)-гетероцикл, вибраний з



20

де Z позначає 4-6-членне гетероциклічне кільце, анельоване з фенілом у пара- та мета-  
положенні, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, яке необов'язково містить 1-2  
додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
25 алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

де R<sup>3</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-  
C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-  
циклоалкілкарбоніл-, R<sup>5</sup>O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-, R<sup>5</sup>O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
алкіл-, R<sup>5</sup>O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, R<sup>5</sup>O-карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
30 арил-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-,  
арилкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероцикліл-, арил-,  
де арил, гетероцикліл та C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з  
групи, яка включає: галоген-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-  
циклоалкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіноссульфоніл-, N,  
35 N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіноссульфоніл-, амінокарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
алкіламінокарбоніл-, оксо=, або

два R<sup>3</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне  
гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або  
S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи,  
40 яка включає: галоген-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, оксо=, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, аміно-,  
N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-, гідроксикарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-,  
амінокарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
алкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-;

та

45 R<sup>5</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
алкіл-, амінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
алкіламіноссульфоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіноссульфоніл-, амінокарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
алкіламінокарбоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
50 алкоксикарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-  
C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-

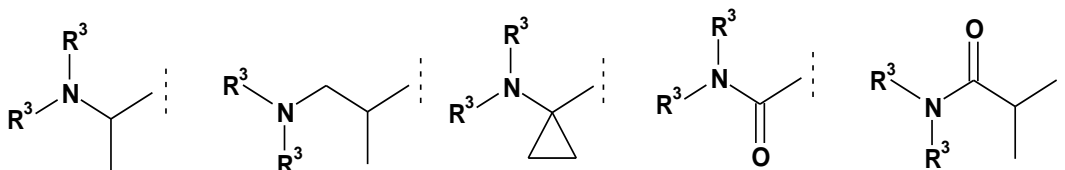
або

два  $R^5$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи,

яка включає:  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, оксо-, за умови, що якщо Z позначає  $CH_2$ , n дорівнює 0 та  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: пара- $C_1$ - $C_3$ -алкілфеніл-, пара-(галоген- $C_1$ - $C_3$ -алкіл)феніл-, пара- $C_1$ - $C_3$ -алкоксифеніл-, пара-галогенфеніл-, пара-нітрофеніл-, пара-( $C_1$ - $C_3$ -алкоксикарбоніл)феніл-, пара-(гідроксикарбоніл)феніл-, де феніл необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, тоді  $R^6$  та  $R^7$  не обидва позначають етоксигрупу або метоксигрупу.

2. Сполука варіанту здійснення 1, у якій

$R^2$  вибраний з групи, яка включає: феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пароположенні групою  $(R^3)_2N$ -Y-, де Y відсутній (зв'язок) або  $(R^3)_2N$ -Y- вибраний з



та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_7$ -алкіл.

3. Сполука варіанту здійснення 2, у якій Z позначає  $CH_2$ .

4. Сполука будь-якого з варіантів здійснення 2-3, у якій

$R^6$  вибраний з групи, яка включає:  $R'O$ -

та

$R^7$  вибраний з групи, яка включає:  $R'O$ -;

або

$R^6$  вибраний з групи, яка включає: H-

та

$R^7$  вибраний з групи, яка включає:  $(R'')_2N$ -.

5. Сполука будь-якого з варіантів здійснення 2-4, у якій

$R''$  вибраний з групи, яка включає: H-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкеніл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_2$ -алкіл-, де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-2 замісники, вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл, галоген-, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу.

6. Сполука будь-якого з варіантів здійснення 2-5, у якій n дорівнює 0.

7. Сполука будь-якого з варіантів здійснення 2-6, у якій

$R^3$  незалежно вибраний з групи, яка включає: H-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $R^5O$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ -карбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ -карбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, арил- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гетероцикліл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гетероцикліл-, де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-, оксо-,

або

два  $R^3$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, оксо-, гідрокси-, аміно-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-, гідроксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніламіно-;

та

$R^5$  незалежно вибраний з групи, яка включає: H-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-, або

два  $R^5$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне

гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, оксо=.

8. Сполука будь-якого з варіантів здійснення 2-7, у якій

5 R<sup>3</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, гетероцикліл-, де арил, гетероцикліл та C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-2 замісники, вибрані з групи, яка включає:

10 галоген-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, оксо=, або

15 два R<sup>3</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-2 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-2 замісники, вибрані з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, оксо=, гідрокси-, аміно-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-, гідроксикарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-;

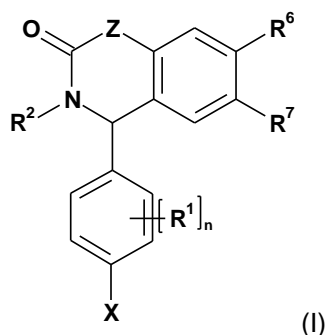
та

20 R<sup>5</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, амінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-, або

два R<sup>5</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-2 замісники, вибрані з групи,

25 яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, оксо=.

9. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль та/або сольват,



30 у якій

Z позначає CH<sub>2</sub> або N-R<sup>4</sup>;

X позначає галоген;

R<sup>4</sup> вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-;

R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, R'O-, (R'')<sub>2</sub>N-;

35 R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: R'O-, (R'')<sub>2</sub>N-;

кожен R'' незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, галоген-

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкеніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-, гетероцикліл-, арил-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, арилкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-

45 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, арилкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гідроксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-,

50 амінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, N, N-ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-

С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, арилкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, де арил, гетероцикліл та С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл, галоген, гідроксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу;

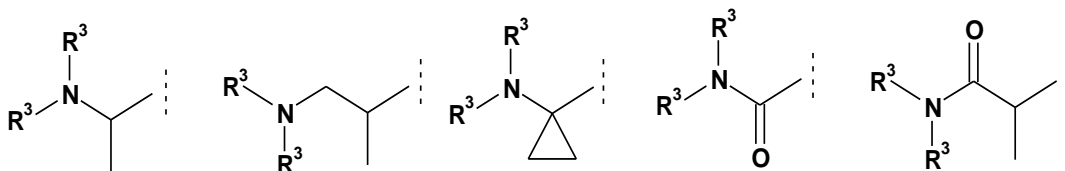
кожен R<sup>1</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: галоген-, ціано-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкеніл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, аміно-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-, амінокарбоніламіно-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніламіно-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніламіно-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-, амінокарбоніл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, аміно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, N, N-ди-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає:

(A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де Y відсутній (зв'язок) або

(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з



та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-;

або

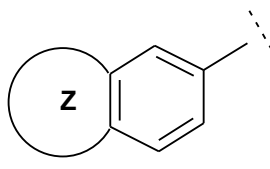
(B) феніл, 2-піридил або 3-піридил, які містять у пара-положенні замісник, вибраний з групи, що включає, ціано-, галоген-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідроксикарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, (приєднаний через атом С)-гетероцикліл-, де (приєднаний через атом С)-гетероцикліл є незаміщеним або містить 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл, галоген, гідроксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу;

та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, (приєднаний через атом С або атом N)гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-;

або

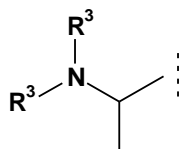
(C) феніл, заміщений у орто-положенні групою R<sup>3</sup>O- та який містить у пара- або мета-положенні замісник, вибраний з групи, що включає метил, хлор, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл- або С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-;

(D) (приєднаний через атом С)-гетероцикл, вибраний з



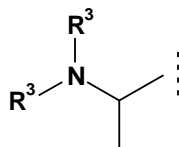
де Z позначає 4-6-членне гетероциклічне кільце, анельоване з фенілом у пара- та мета-положенні, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, яке необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-;

(E) піразин-2-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 5 групою:



(F) піридазин-3-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 6 групою:

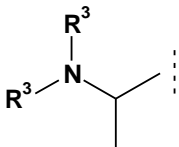
5



або

(G) примідин-2-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 5 групою:

10



де кожен  $R^3$  незалежно вибраний з групи, яка включає: Н-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, аміно- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілкарбоніл-,  $R^5O$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $R^5O$ - $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $R^5O$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $R^5O$ -( $C_1$ - $C_4$ -алкіл)- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $R^5O$ -(гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл)- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ -CO- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніл- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідроксикарбоніл- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $R^5O$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілкарбоніл-,  $(R^5)_2N$ -карбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $R^5O$ -карбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, арил- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гетероцикліл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, арилкарбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гетероцикліл-, арил-, де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіноссульфоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіноссульфоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-, оксо=, або

30

два  $R^3$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1, 2, 3 або 4 додаткові гетероатоми N та яке необов'язково містить атом O та/або атом S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, оксо=, гідрокси-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, аміно-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно-, гідроксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл-, гетероцикліл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніламіно-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно-;

35

та

кожен  $R^5$  незалежно вибраний з групи, яка включає: Н-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіноссульфоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіноссульфоніл-, гетероциклілкарбоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-, N, N-ди- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніл-N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-, гідрокси- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-, або

40

45

два  $R^5$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1, 2, 3 або 4 додаткові гетероатоми N та/або яке необов'язково містить атом O та/або атом S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, оксо=,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл;

за умови, що якщо Z позначає  $CH_2$ , n дорівнює 0 або 1, таким чином, що, якщо n дорівнює 1, тоді  $R^1$  позначає орто-хлор, а  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: пара- $C_1$ - $C_3$ -алкілфеніл-, пара-(галоген- $C_1$ - $C_3$ -алкіл)феніл-, пара- $C_1$ - $C_3$ -алкоксифеніл-, пара-галогенфеніл-, пара-нітрофеніл-, пара-( $C_1$ - $C_3$ -алкоксикарбоніл)феніл-, пара-(гідроксикарбоніл)феніл-, де феніл необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, незалежно вибрані з галогену та метилу, тоді  $R^6$  та  $R^7$  не обидва позначають етоксигрупу або метоксигрупу.

10. Сполука формули (I), описана у варіанті здійснення 9, у якій

$R^6$  вибраний з групи, яка включає: H, гідроксигрупу, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу (ізопропоксигрупу або н-пропокси), бутоксигрупу (переважно ізобутоксигрупу), морфолін-4-ілетоксигрупу, аміноетоксигрупу, 4-метилпіперазин-1-ілкарбонілметоксигрупу, диметиламіноетоксигрупу, диметиламінопропоксигрупу, гідроксиетоксигрупу, гідроксипропоксигрупу, диметиламінокарбонілметоксигрупу, метиламінокарбонілметоксигрупу та  $d_3$ -метоксигрупу, та краще, якщо  $R^6$  позначає метоксигрупу;

$R^7$  вибраний з групи, яка включає: метоксигрупу, етоксигрупу, бутоксигрупу (включаючи ізобутоксигрупу, втор-бутоксигрупу, (R)-втор-бутоксигрупу, (S)-втор-бутоксигрупу), пропоксигрупу (включаючи ізопропоксигрупу, н-пропокси), циклопропілметоксигрупу, циклопентилоксигрупу, морфолін-4-ілпропоксигрупу, 3-гідроксипропоксигрупу, 3-диметиламінопропоксигрупу, 1-етилпропоксигрупу, 3-амінопропоксигрупу, циклобутуксигрупу, 1-метилбутуксигрупу, 1,2-диметилпропоксигрупу, 3-аміно-1-метилпропоксигрупу, циклогексилоксигрупу, бензилоксигрупу, циклогексилметоксигрупу, циклобутилметоксигрупу, циклопентилметоксигрупу, 2-метокси-1-метилетоксигрупу (включаючи, зокрема, (R)-2-метокси-1-метилетокси), 1,3-диметил-бут-3-енілоксигрупу, 1-метил-бут-3-енілоксигрупу, піридин-4-ілметоксигрупу, трифторметоксигрупу, метоксиетоксигрупу, (R)-тетрагідрофуран-2-ілметоксигрупу, (S)-тетрагідрофуран-2-ілметоксигрупу, (R)-2-метоксипропоксигрупу, 2-метокси-1-метилетоксигрупу, 1-гідроксициклопропілметоксигрупу, 3-метоксипропоксигрупу, оксетан-2-ілметоксигрупу, 2,2-дифторетоксигрупу, ізопропіламіногрупу, етилкарбоніламіногрупу, ізопропілпропіламіногрупу, (диметиламіноетил)-ізопропіламіногрупу, (метилкарбоніламіноетил)-ізопропіламіногрупу, ізобутиламіногрупу, циклопентилметиламіногрупу, 1-етилпропіламіногрупу, циклогексиламіногрупу, бутиламіногрупу (включаючи втор-бутиламіно), циклобутиламіногрупу, циклопентиламіногрупу, пропіламіногрупу, етиламіногрупу, бензиламіногрупу, циклопропілметиламіногрупу, циклогексилметиламіногрупу, метилкарбоніламіногрупу, ізопропілкарбоніламіногрупу, (метилкарбоніл)ізопропіламіногрупу, (етилкарбоніл)ізопропіламіногрупу, (ізопропіл)метиламіногрупу та (ізопропіл)етиламіногрупу, та краще, якщо  $R^7$  позначає ізопропоксигрупу;

n дорівнює 0 або 1;

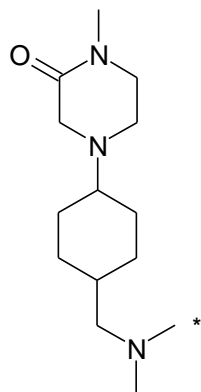
$R^1$  вибраний з групи, яка включає: водень, фтор, хлор, метил, метоксигрупу, бром, нітрогрупу, аміногрупу, амінокарбоніламіно-, метиламінокарбоніламіно-, метиламінокарбоніл-, метилкарбоніламіно-, етиламінокарбоніламіно-, етилкарбоніламіно-, (етил)метиламіно-, диметиламіно-, амінокарбоніл-, гідроксиметил-, амінометил-, метилкарбоніламінометил-, метиламінометил;

$R^2$  вибраний з групи, яка включає: (A)і феніл, який містить наступні замісники: 4-диметиламіно-, 4-метиламіно-, 4-морфолін-4-іл-, 4-піролідін-1-іл-, 4-диметиламіно-2-метоксигрупу, 2-метокси-4-метил-, 2-метокси-4-морфолін-4-іл-, 4-диметиламіно-2-метокси-, 4-диметиламіно-2-метил-, 4-(N-метил-N-піридин-4-ілметиламіно)-, 4-(2-оксопіролідін-1-іл)-, 4-піразол-1-іл-, 4-метилкарбоніламіно-, 4-(2-оксоазетидин-1-іл)-, 4-(N-метил-N-етиламіно)карбоніл-, 4-(піперидин-1-карбоніл)-, 4-метиламінокарбоніл, 4-діетиламінокарбоніл-, 4-диметиламінокарбоніл, 4-(піролідін-1-карбоніл)-, 4-амінокарбоніл-, 4-(N-метил-N-піридин-4-іламінокарбоніл)-, 4-(N-піридин-4-іламінокарбоніл)-, 4-(N-піридин-3-іламінокарбоніл)-, 4-гідроксиметил, 4-N-метилкарбоніл-N-метиламіно-, 4-(N-метилкарбоніл-N-циклопентилметиламіно)-, 4-(N-метил-N-піперидин-3-ілметиламіно)-, 4-[метил-(1-метилпіперидин-3-ілметил)аміно]-, 4-(N-метил-N-піперидин-4-ілметиламіно)-, 4-[(1-ацетилпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-, 4-[(1-метансульфонілпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-, 4-[(4-аміноциклогексилметил)метиламіно]-, 4-[(4-етиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-, 4-[(4-етилметиламіно)-циклогексилметил]-метиламіно-, 4-діетиламіногрупу, 4-(N-циклопентилметил-N-метиламіно)-, 4-(N-ізопропіл-N-метиламіно)-, 4-(N-циклопентил-N-метиламіно)-, 4-(N-

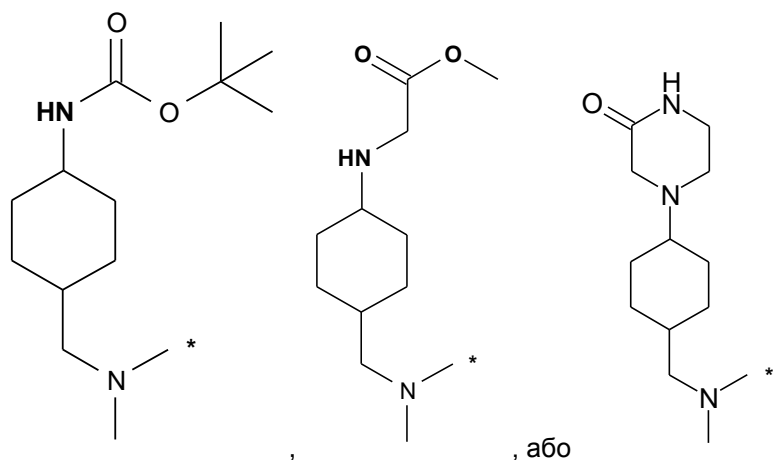


циклогексил-N-метиламіно)-, 4-(N-втор-бутил-N-метиламіно)-, 4-(N-циклопропілметил-N-метиламіно)-, 4-(N-циклогексилметил-N-метиламіно)-, 4-(N-ізобутил-N-метиламіно)-, 4-(N-бензил-N-метиламіно)-, 4-(N-етил-N-метиламіно)-, 4-етиламіно-, 4-дипропіламіно-, 4-(N-циклобутил-N-метиламіно)-, 4-[(2-фторбензил)-метиламіно]-, 4-[(2,3-дифторбензил)-метиламіно]-, 4-[метил-(3-трифторметилбензил)аміно]-, 4-[метил-(4-трифторметилбензил)аміно]-, 4-[(3-фторбензил)-метиламіно]-, 4-(N-метил-N-піридин-3-ілметиламіно)-, 4-[(4-фторбензил)-метиламіно]-, 4-[(3,4-дифторбензил)-метиламіно]-, 4-[(піридин-4-ілметил)аміно]-, 4-(N-циклопропілметил-N-піридин-4-ілметиламіно)-, 4-(N-етил-N-піридин-4-ілметиламіно)-, 4-[(2-морфолін-4-ілетил)-піридин-4-ілметиламіно]-, 4-(N-метил-N-піримідин-4-ілметиламіно)-, 4-[(3-фторпіридин-4-ілметил)-метиламіно]-, 4-(N-метил-N-тіофен-3-ілметиламіно)-, 4-[метил-(3-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)аміно]-, 4-(N-фуран-3-ілметил-N-метиламіно)-, 4-[метил-(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-, 4-[метил-(1-метилпіперидин-4-ілметил)аміно]-, 4-[метил-(4-пропіламіноциклогексилметил)аміно]-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-, 4-[(4-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-етиламіно]-, 4-[метил-(4-піролідін-1-ілциклогексилметил)аміно]-, 4-[метил-(4-піперидин-1-ілциклогексилметил)-аміно]-, 4-[(метилпіперидин-4-ілметиламіно)-, 4-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідін-1-іл)-циклогексилметил]-аміно}-, 4-(3-аміно-1Н-піразол-4-іл)-, 4-(3-Аміно-5-метил-1Н-піразол-4-іл)-, 4-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-, 4-(1-піролідін-1-ілетил)-, 4-(1-морфолін-4-ілетил)-, 4-(1-гідроксиетил)-, 4-[1-(піперидин-4-іламіно)-етил]-, 4-[1-(N-піперидин-4-іл-N-метилкарбоніламіно)-етил]-, 4-[1-(N-метил-N-піперидин-4-іламіно)-етил]-, 4-{1-[(4-диметиламіноциклогексил)-метиламіно]-етил}-, 4-[1-(4-аміноциклогексиламіно)-етил]-, 4-[1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-, 4-{1-[4-(ізопропілметиламіно)-піперидин-1-іл]-етил}-, 4-(1-диметиламіноетил)-, 4-[1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-етил]-, 4-[1-(2-диметиламіноетиламіно)-етил]-, 4-[1-((R)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-етил]-, 4-[1-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-етил]-, 4-[1-((S)-3-гідроксипіперидин-1-іл)-етил]-, 4-[1-((R)-3-гідроксипіперидин-1-іл)-етил]-, 4-(1-тіоморфолін-4-ілетил)-, 4-(1-N-ізобутил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-н-пропіл-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-ізопропіл-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклопропіл-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклогексилметил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклопентил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклогексил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклопропілметил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклопентилметил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-бензил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-циклобутил-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-піролідін-3-карбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-цис-4-аміноциклогексанкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-транс-4-аміноциклогексанкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-4-диметиламіноциклогексанкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-4-диметиламіноциклопентанкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-1-метилпіролідін-3-ілкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(1-N-4-диметиламіноциклогексанкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-[1-(піперидин-3-іламіно)-етил]-, 4-(1-N-(2-аміноетил)-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-(2-диметиламіноетил)-N-метилкарбоніл-аміноетил)-, 4-(1-N-(3-амінопропіл)-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-(1-N-(3-диметиламінопропіл)-N-метилкарбоніламіноетил)-, 4-[1-(N-етил-N-піперидин-4-іламіно)-етил]-, 4-[1-(3-амінопіперидин-1-іл)-етил]-, 4-[1-((R)-3-амінопіролідін-1-іл)-етил]-, 4-[1-((S)-3-амінопіролідін-1-іл)-етил]-, 4-[1-(3-диметиламінопіролідін-1-іл)-етил]-, 4-[1-(4-діетиламінопіперидин-1-іл)-етил]-, 4-[1-(3-оксоморфолін-4-іл)-етил]-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-, 4-(N-метил-N-етиламінокарбоніл)-, 4-(N-циклопропілметил-N-метиламіно)-, 4-(2-оксоазетидин-1-іл)-, 4-(1-N-метилкарбоніл-N-етиламіноетил)-, 4-(морфолін-4-ілциклогексилметил)аміно]-, 4-(морфолін-4-ілциклогексил-метил)-метиламіно]-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-3-метил-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-3-фтор-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-2-метокси-, 4-[1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-етил]-, 4-[1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-, 4-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-, 4-[(4-диметиламіно-циклогексилметил)етиламіно]-, 4-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-1-метилетил]-, 4-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-1-метил-2-оксоетил]-, 4-імідазол-1-ілметил-, 4-(N-трифторметилкарбоніл-N-метиламіно)-, 4-[1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-, 4-(2-гідроксиетил)-2-оксопіперазин-1-іл]-етил]-, 4-[1-(метилкарбоніламіно)-етил]-, 4-[1-(метоксиметилкарбоніламіно)-етил]-, 4-[1-(диметиламінометил-карбоніламіно)-етил]-, 4-(2-оксопіролідін-1-іл)-, 4-(2-оксоімідазолідін-1-іл)- або 4-(3-аміно-5-етил-1Н-піразол-4-іл)-, або

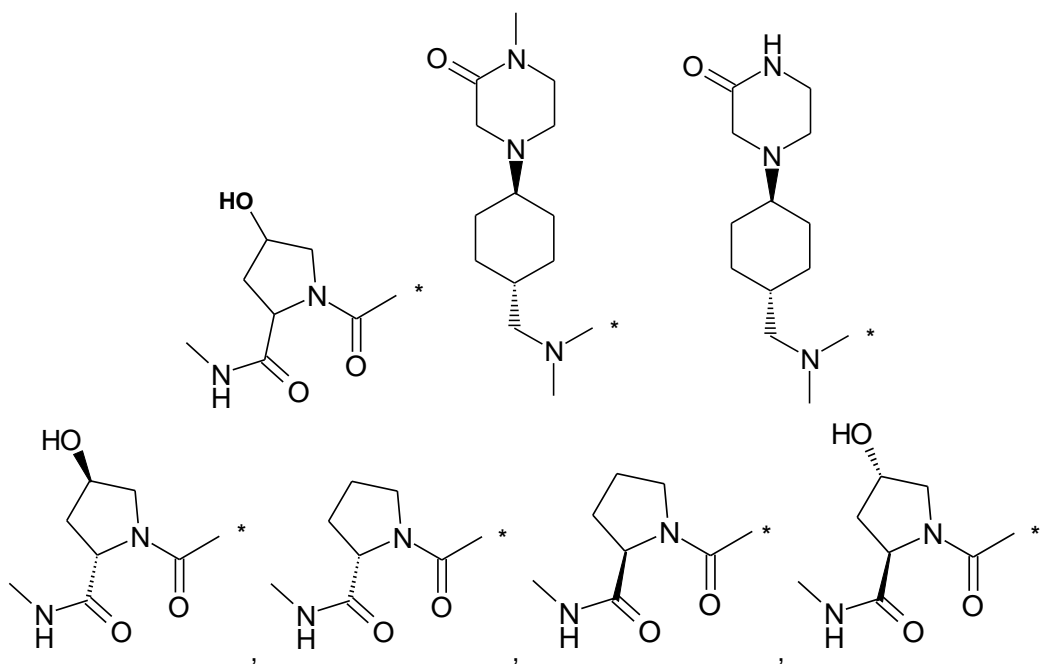
R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: феніл, заміщений 2-фтором або 3-фтором та заміщений у пара-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону):

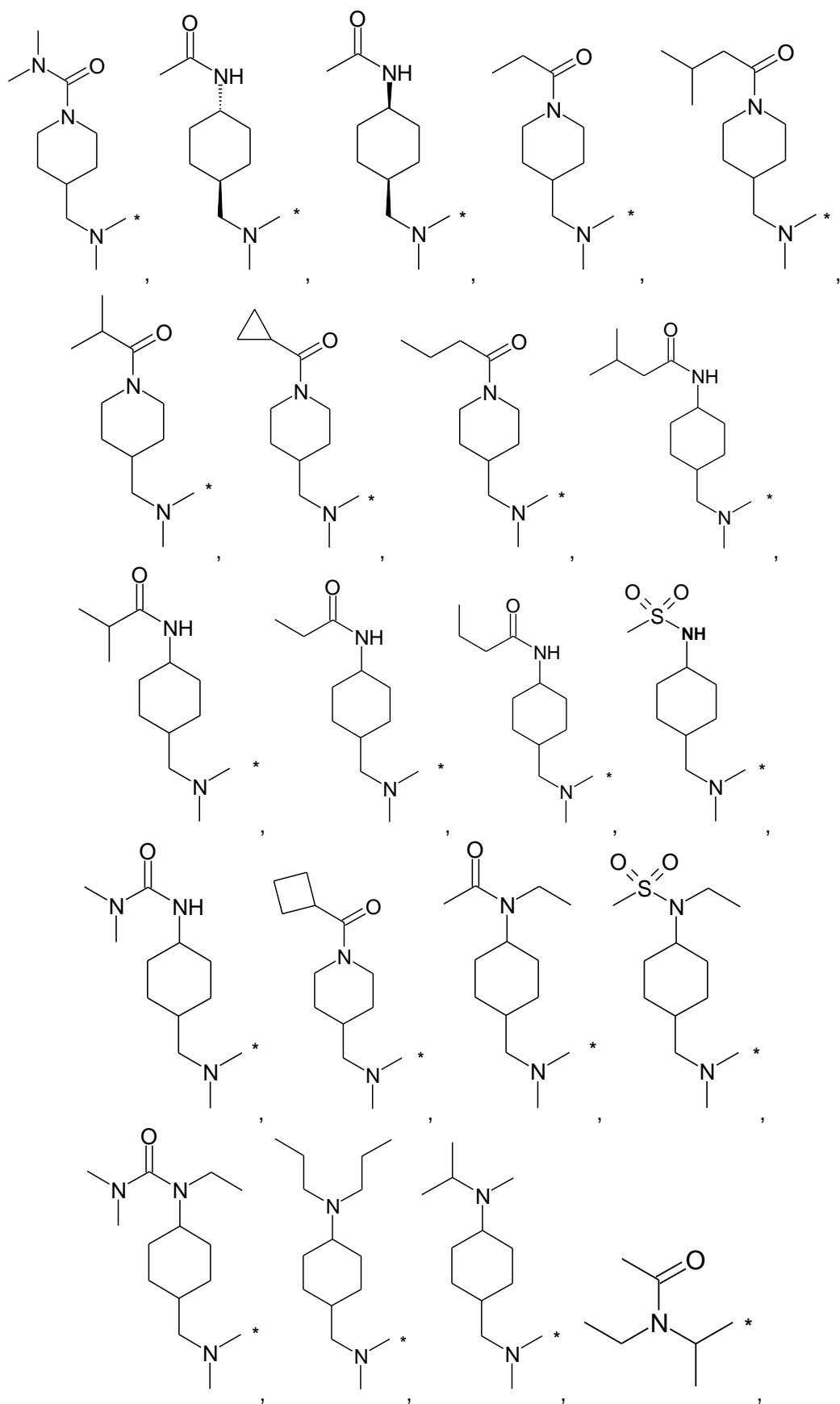


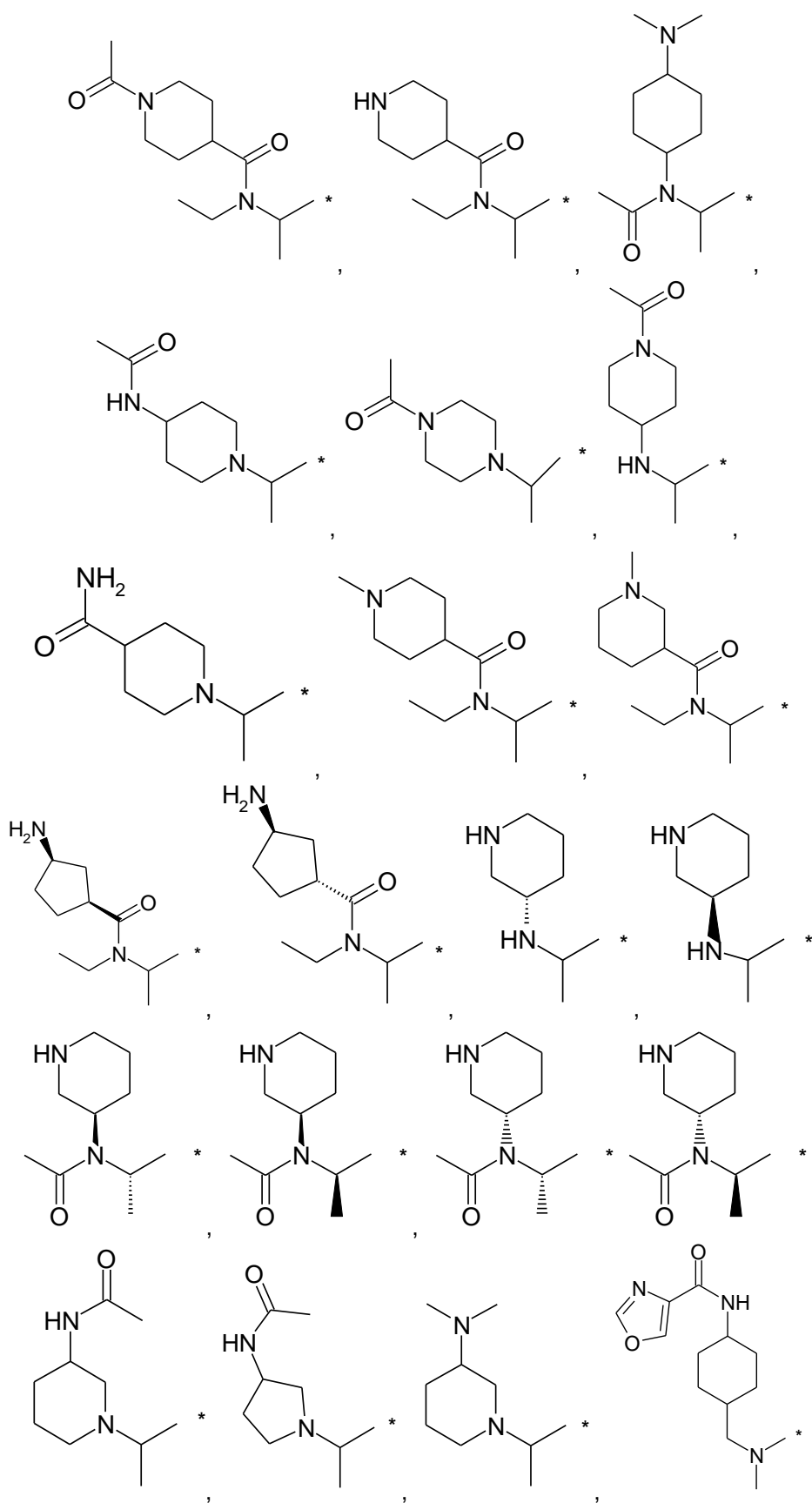
5 або  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: феніл, заміщений у орто-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону) метоксигрупою та заміщений у пара-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону):

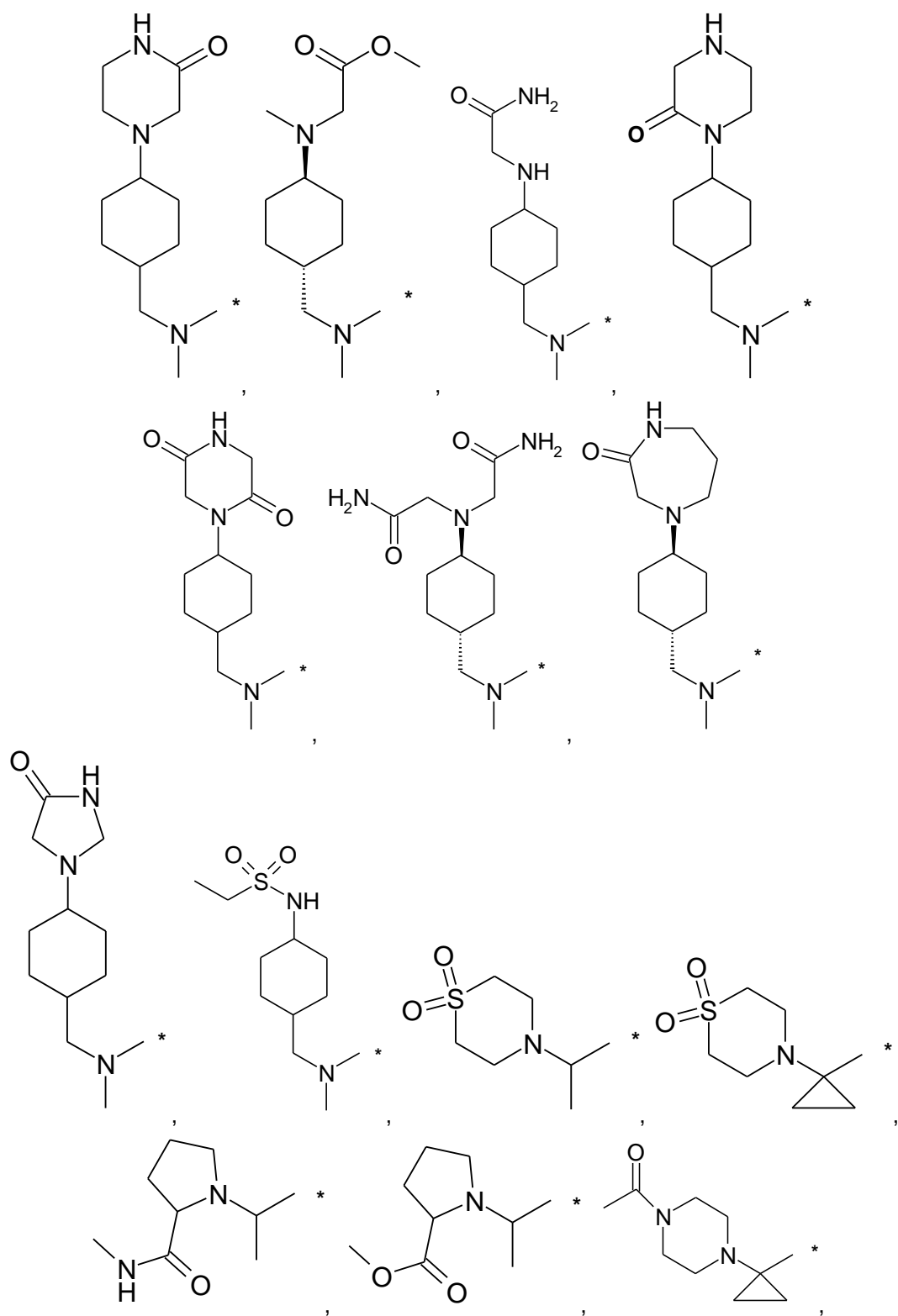


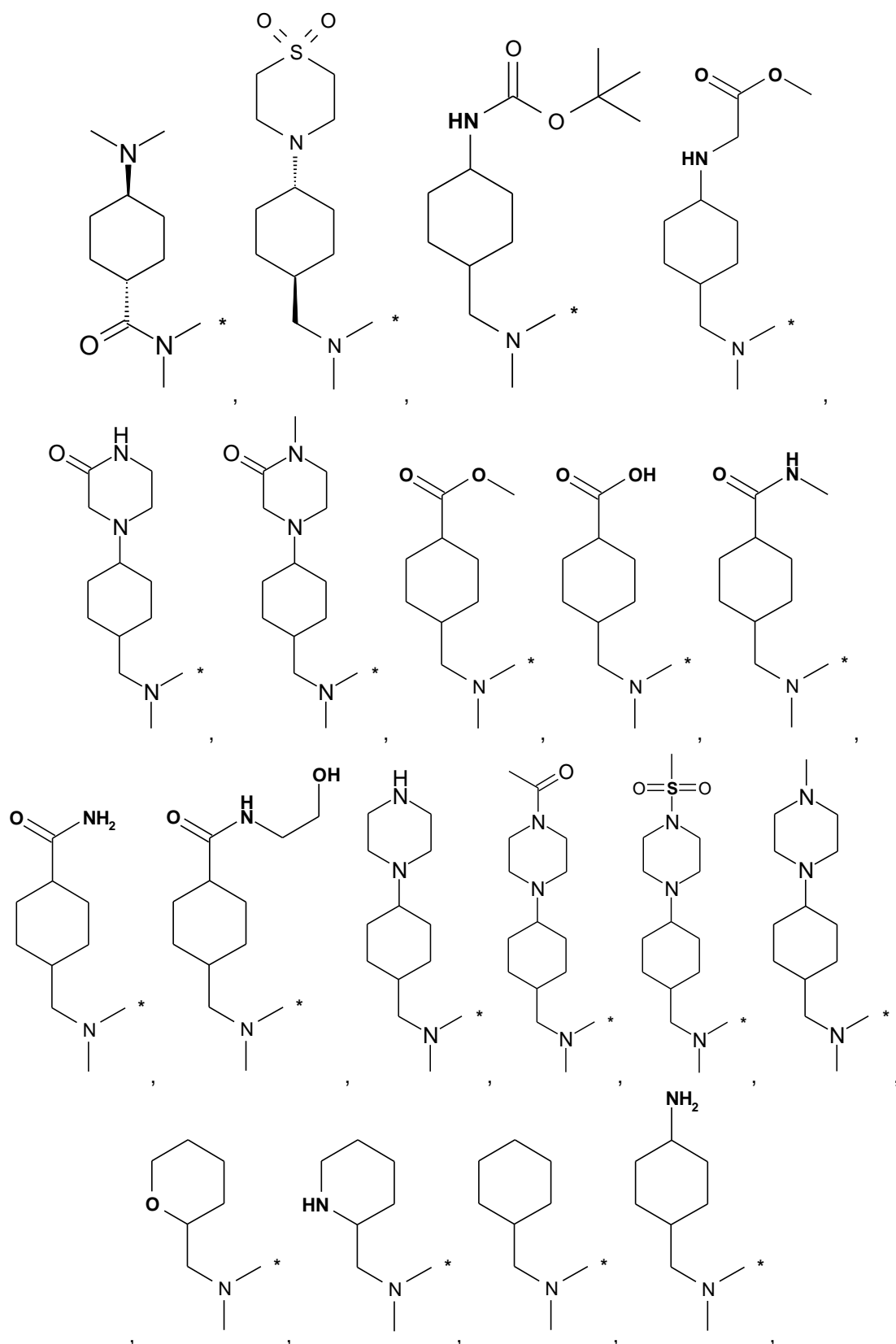
10 або  $R^2$  позначає феніл, заміщений у пара-положенні (відносно ізохінолінону або хіназолінону):

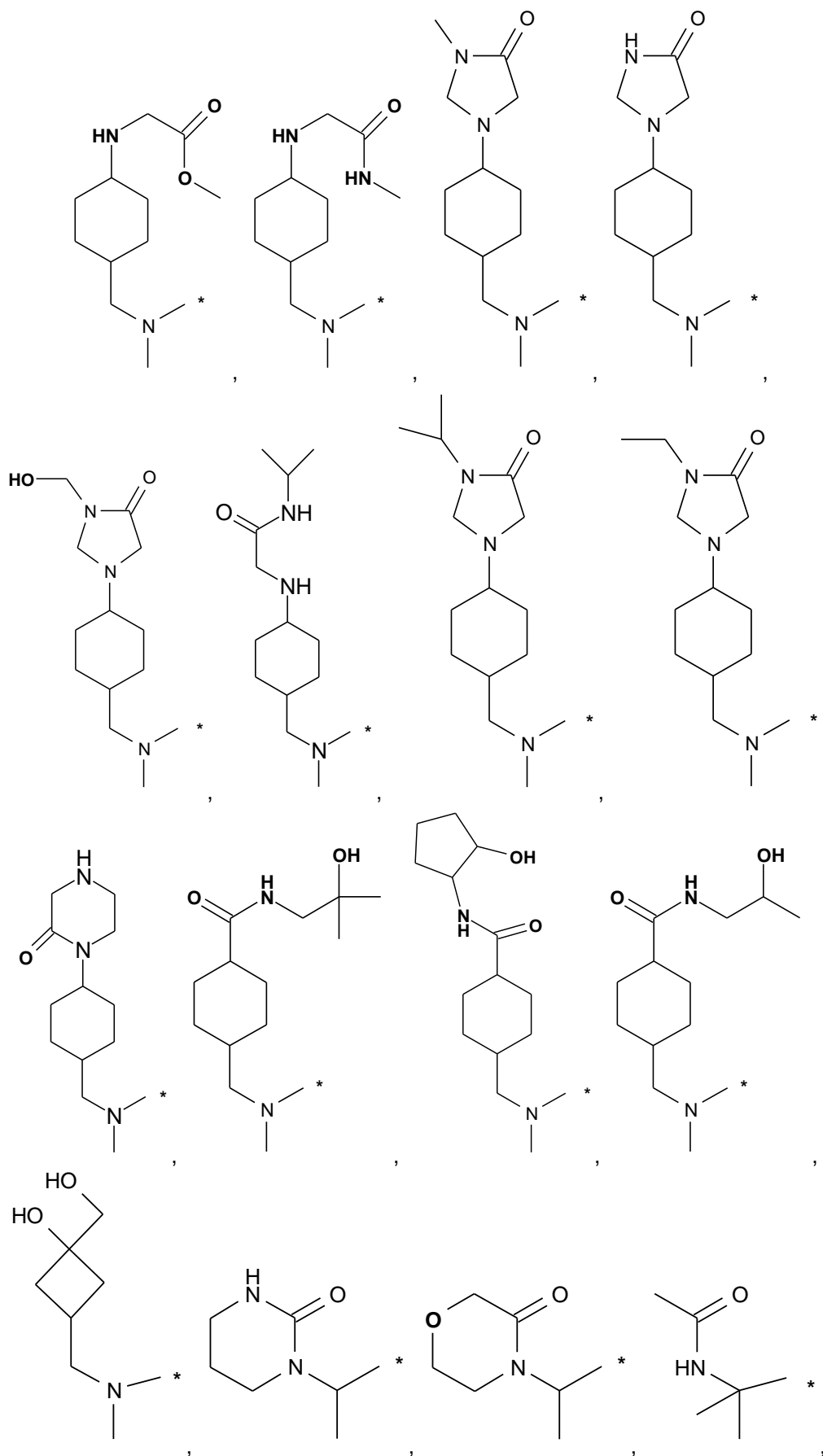


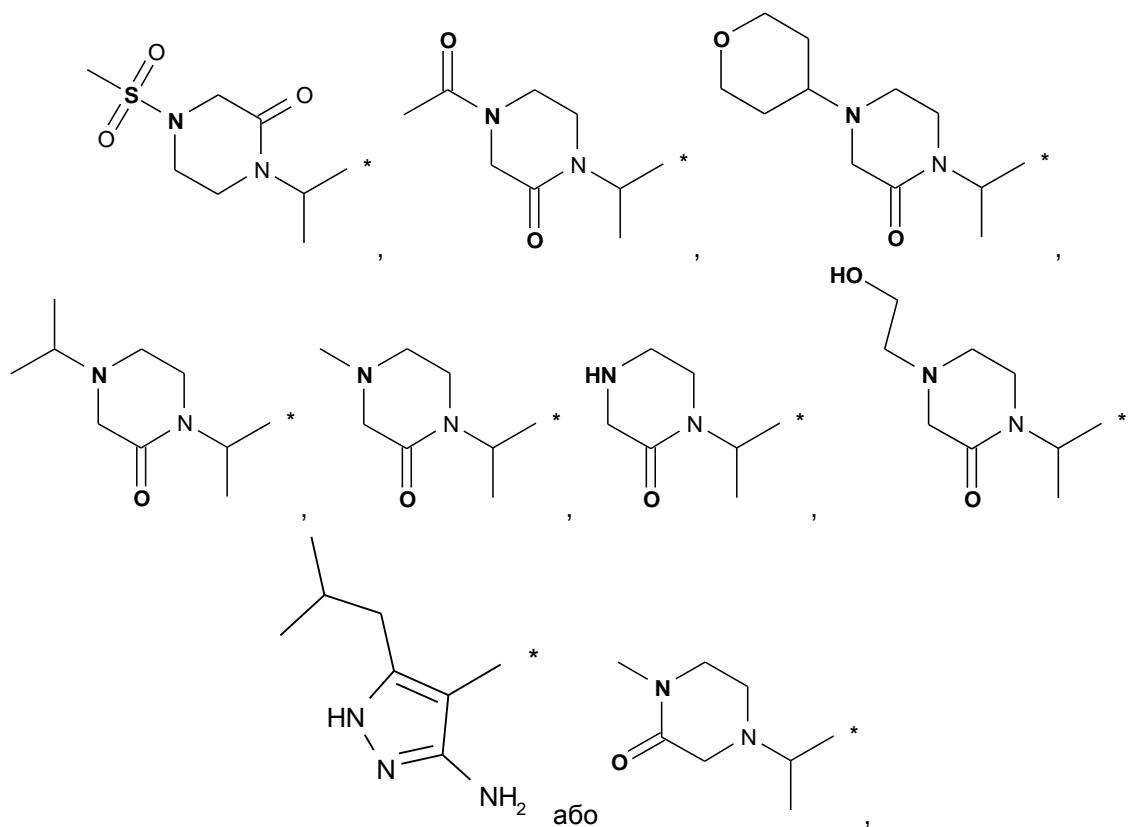




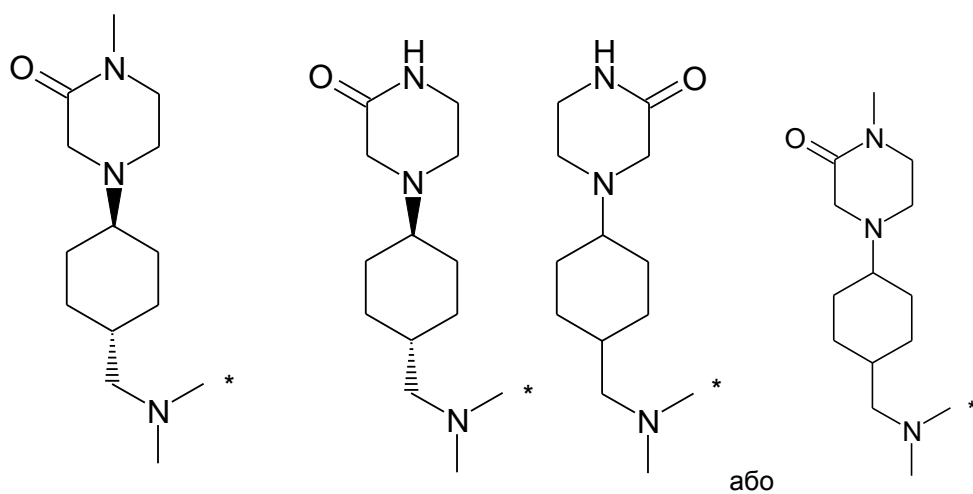






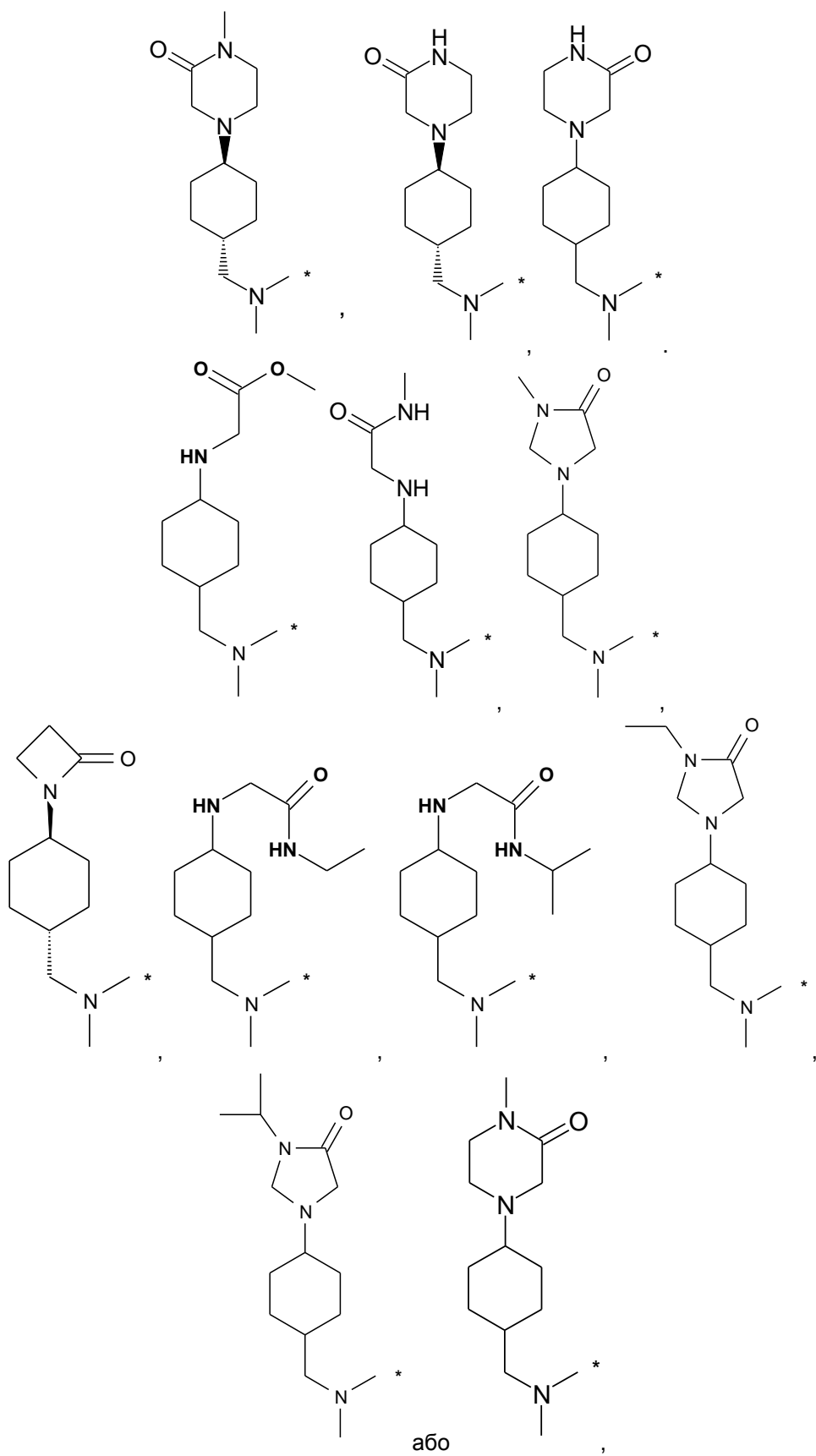


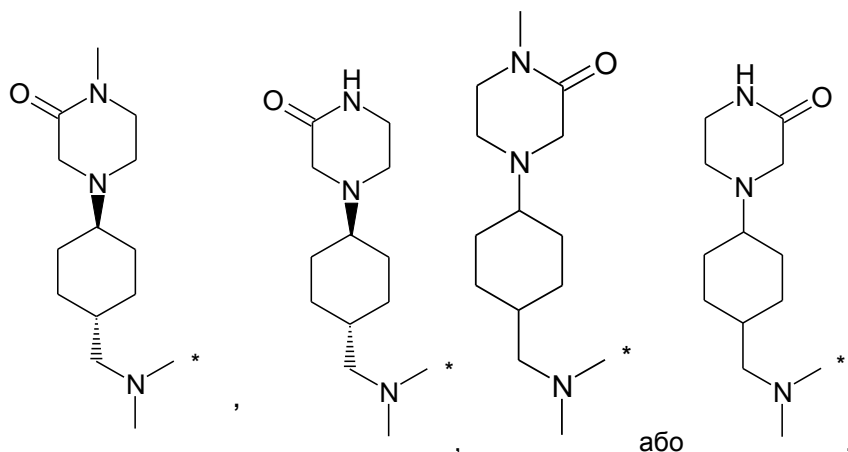
5 переважно



10 (A)ii або R<sup>2</sup> позначає 2-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений 5-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-, 5-[(4-аміноциклогексилметил) аміно]-,





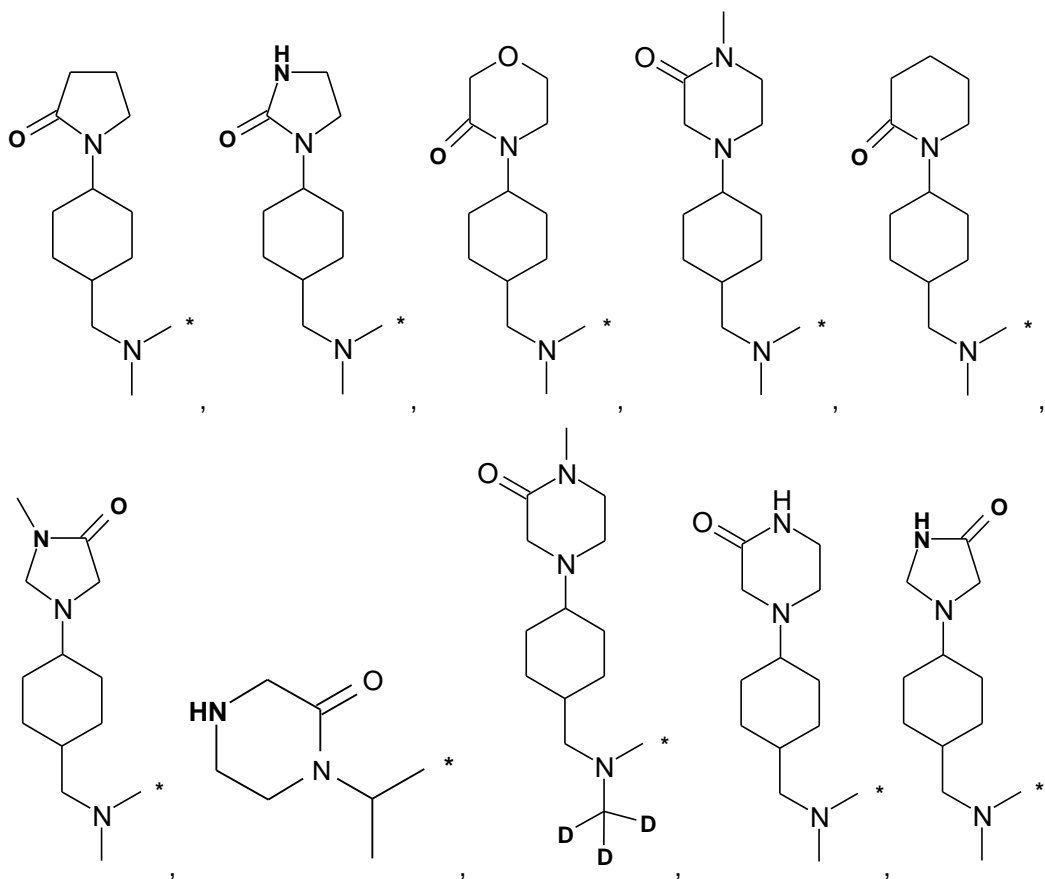


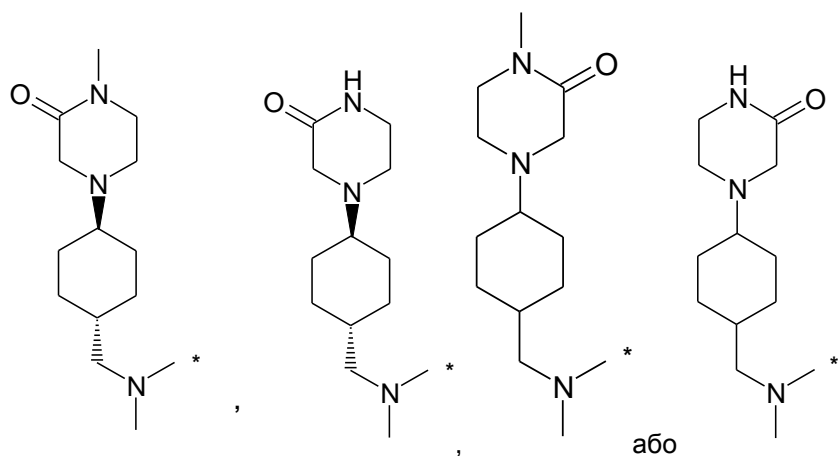
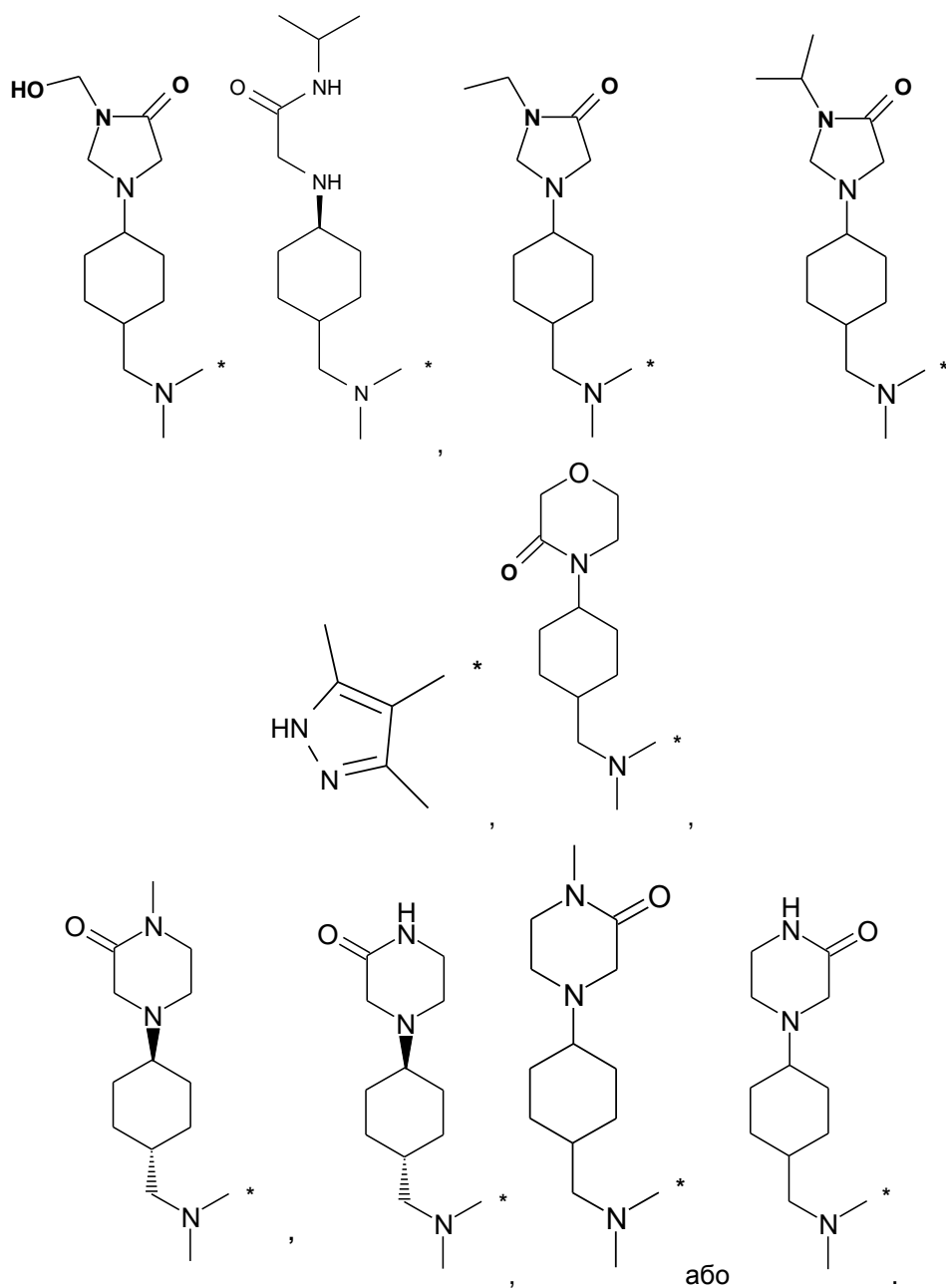
5

(A)iii або  $R^2$  позначає 3-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений 6-[(4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]- або 6-[(3-гідроксициклобутилметил)-метиламіно]-

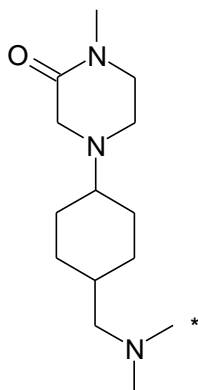
або  $R^2$  позначає 3-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у 6-ому положенні 6-{метил-[4-(2-окспіролідін-1-іл)-циклогексилметил]-аміно}-, 6-{метил-[4-(2-оксоімідазолідін-1-іл)-циклогексилметил]-аміно}-,

10





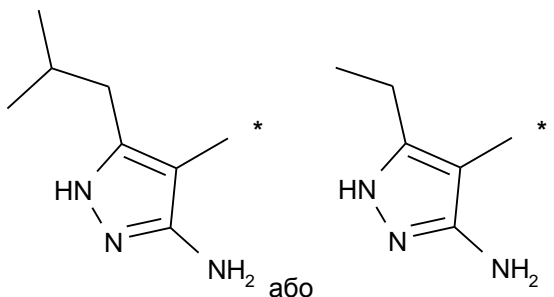
або  $R^2$  позначає 3-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений 2-фтор-6-



5

(B)i або  $R^2$  позначає феніл, який містить наступні замісники: 4-метоксигрупу, 4-ціаногрупу, 3,4-диметил-, 2,4-диметил-, 4-метокси-2-метил-, 2-хлор-4-метил-, 2,4-диметокси-, 3,4-дихлор-, 4-метил-, 3,4-диметоксигрупу, 2-метокси-4-метил-, 4-(1H-піразол-4-іл)-, 4-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-,

10



(B)ii або  $R^2$  позначає 2-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений 4-метилом,

15

(B)iii або  $R^2$  позначає 3-піридил (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений 4-метилом,

20

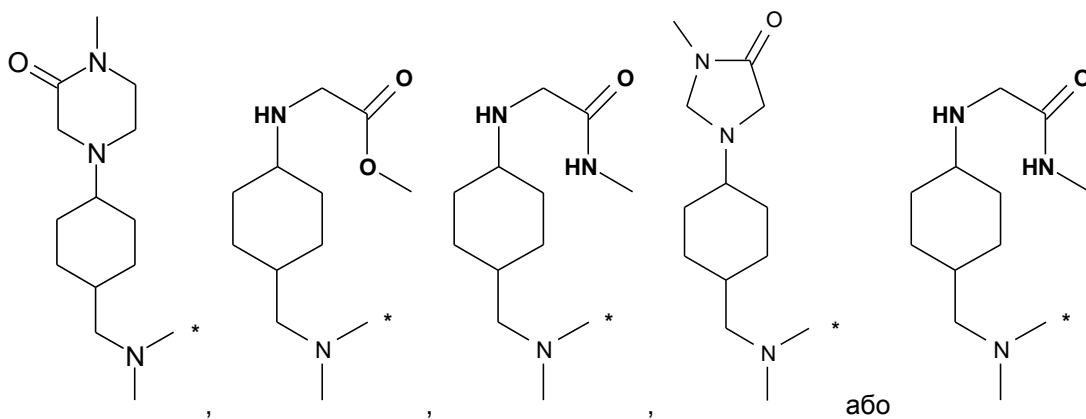
(C) або  $R^2$  позначає феніл, який містить наступні замісники: 4-метил-2-(3-морфолін-4-ілпропокси)-, 4-метил-2-гідроксикарбонілметокси-, 2-метокси-5-метил-, 4-метил-2-(2H-тетразол-5-ілметокси)-, 4-метил-2-(тіазол-5-ілметокси)-, 4-метоксикарбоніл-2-тетразол-5-ілметоксигрупу, 4-метоксикарбоніл-2-метоксигрупу, 4-метоксикарбоніл-2-тіазол-5-ілметокси)-, 4-метил-2-(2-морфолін-4-ілетокси), 2-(3-диметиламінопропокси)-4-метил-, 4-метил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етокси]-, 4-метил-2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропокси]-, 2-метоксикарбонілметокси-5-хлор-, 2-гідроксикарбоніл-метокси-5-хлор-, 5-хлор-2-(2-диметиламіноетокси)-, 5-хлор-2-(3-морфолін-4-ілпропокси)-, 5-хлор-2-(2-морфолін-4-ілетокси)-, 5-хлор-2-(3-диметиламіно-пропокси)-, 5-хлор-2-(3-гідроксипропокси)- або 5-хлор-2-(2-гідроксиетокси)-,

25

(D) або  $R^2$  позначає (приєднаний через атом C)-гетероцикл, вибраний з бензофуран-5-ілу та 1-метил-1H-індазол-5-ілу,

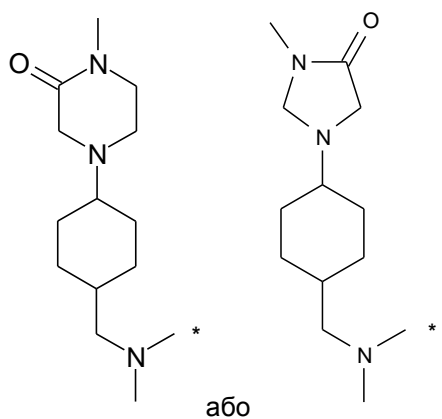
(E) або  $R^2$  позначає піразин-2-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 5 групою:

30



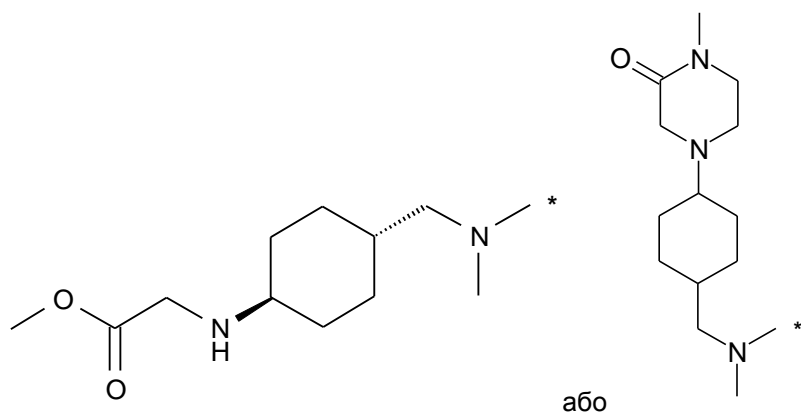
(F) або  $R^2$  позначає піридазин-3-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 6 групою:

5



(G) або  $R^2$  позначає піримідин-2-іл (відносно ізохінолінону або хіназолінону), заміщений у положенні 5 групою:

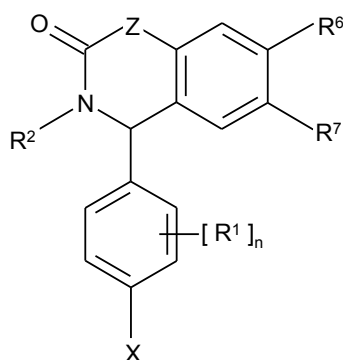
10



ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15

1. Сполука формули (I)



(I)

у якій

Z означає CH<sub>2</sub> або N-R<sup>4</sup>;

X означає галоген;

R<sup>4</sup> вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;R<sup>6</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, R'O-, (R')<sub>2</sub>N-;R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: R'O-, (R')<sub>2</sub>N-;кожен R' незалежно вибраний з групи, яка включає: H-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкеніл-,галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкеніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-, гетероцикліл-, арил-, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-,C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-,гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, арилкарбоніл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, арилкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідроксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,амінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гетероциклілкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, арилкарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, де арил, гетероцикліл та C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл,галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або

ціаногрупу;

кожен R<sup>1</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: галоген-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкеніл-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-, аміно-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-, N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-, амінокарбоніламіно-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніламіно-, N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніламіно-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-, амінокарбоніл-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

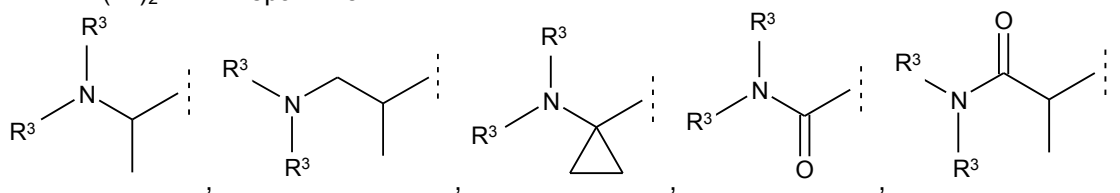
n дорівнює від 0 до 2;

R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає:

(A) феніл, 2-піридил та 3-піридил, заміщені в пара-положенні до ізохінолінону або хіназолінону

групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де

Y відсутній (зв'язок), або

(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з

та де зазначені феніл, 2-піридил або 3-піридил необов'язково містять 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси- та гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-;

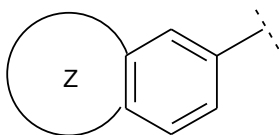
або

- 5 (В) феніл, 2-піридил або 3-піридил, які містять в пара-положенні до ізохінолінону або хіназолінону замісник, вибраний з групи, що включає, ціано-, галоген-, нітро-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідроксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси-, (приєднаний через атом С)-гетероцикліл-, де (приєднаний через атом С)-гетероцикліл є незаміщеним або містить 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає:
- 10  $C_1$ - $C_7$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл, галоген, гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу; та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси-, (приєднаний через атом С або атом N)гетероцикліл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-;

або

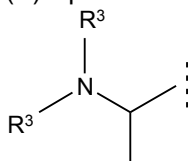
- 15 (С) феніл, заміщений в орто-положенні до ізохінолінону або хіназолінону групою  $R^3O$ - та який містить в пара- або мета-положенні замісник, вибраний з групи, що включає метил, хлор,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- або  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-;

(D) (приєднаний через атом С)-гетероцикл, вибраний з

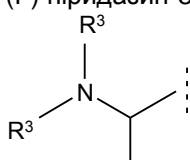


- 20 де Z означає 4-6-членне гетероциклічне кільце, анельоване з фенілом у пара- та мета-положенні, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, яке необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідрокси-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси-, гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-;

(E) піразин-2-іл, заміщений в положенні 5 групою:

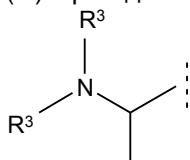


- 25 (F) піридазин-3-іл, заміщений в положенні 6 групою:



або

(G) піримідин-2-іл, заміщений в положенні 5 групою:



- 30 де кожен  $R^3$  незалежно вибраний з групи, яка включає: H-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-, аміно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-, N,N-ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $R^5O$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $R^5O$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ -( $C_1$ - $C_7$ -алкіл)- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ -(гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл)- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ -CO- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідроксикарбоніл- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ - $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $(R^5)_2N$ -карбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $R^5O$ -карбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, арил- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гетероцикліл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-, гетероциклілкарбоніл-, арилкарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,
- 35
- 40

$C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гетероцикліл-, арил-, де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіноссульфоніл-, N,N-ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіноссульфоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-, N,N-ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-, оксо=, або

два  $R^3$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, оксо=, гідрокси-,  $C_1$ - $C_7$ -алкокси-, аміно-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-, N,N-ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-, гідроксикарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-, N,N-ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-, гетероцикліл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніламіно-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-;

та  
кожен  $R^5$  незалежно вибраний з групи, яка включає: H-,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, N,N-ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіноссульфоніл-, N,N-ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіноссульфоніл-, гетероциклілкарбоніл-, амінокарбоніл-, N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-, N,N-ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-N- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-, гідроксі- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-;

або  
два  $R^5$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-, оксо=,  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл,  $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл, гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-;

за умови, що, якщо Z означає  $CH_2$ , n дорівнює 0 або 1 та  $R^1$ , якщо він наявний, означає орто-хлор, а  $R^2$  вибраний з групи, яка включає: пара- $C_1$ - $C_3$ -алкілфеніл-, пара-(галоген- $C_1$ - $C_3$ -алкіл)феніл-, пара- $C_1$ - $C_3$ -алкоксифеніл-, пара-галогенфеніл-, пара-нітрофеніл-, пара-( $C_1$ - $C_3$ -алкоксикарбоніл)феніл-, пара-(гідроксикарбоніл)феніл-, де феніл необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, незалежно вибрані з галогену та метилу, тоді  $R^6$  та  $R^7$  не обидва позначають етоксигрупу або метоксигрупу, арил означає феніл або нафтил, та

гетероцикліл означає ненасичене, насичене або частково насичене кільце або кільцеву систему, яка містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 кільцевих атомів та яка містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O та S, де N та S також необов'язково можуть бути окислені та де, якщо не зазначене інше, гетероциклічна група може бути приєднана через гетероатом або атом вуглецю, або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука формули (1) за п. 1, у якій

Z означає  $CH_2$  або N- $R^4$ ;

X означає галоген;

$R^4$  вибраний з групи, яка включає:

H-,

$C_1$ - $C_7$ -алкіл-;

$R^6$  незалежно вибраний з групи, яка включає:

H-,

$R'O$ -,

$(R')_2N$ -;

$R^7$  незалежно вибраний з групи, яка включає:

$R'O$ -,

$(R')_2N$ -;

$R'$  вибраний з групи, яка включає:

H-,

$C_1$ - $C_7$ -алкіл-,

$C_1$ - $C_7$ -алкеніл-,

галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,

галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкеніл-,



- $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  
 гетероцикліл-,  
 арил-,  
 гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 5  $C_1$ - $C_7$ -алкокси- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 аміно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $N,N$ -ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 10 гетероцикліл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 арил- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкіл-карбоніл-,  
 галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  
 гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  
 15  $C_1$ - $C_7$ -алкокси- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  
 аміно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  
 $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  
 $N,N$ -ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  
 $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  
 20 гетероцикліл- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  
 арил- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  
 $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  
 гетероциклілкарбоніл-,  
 арилкарбоніл-,  
 25  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкокси- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 аміно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 30  $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $N,N$ -ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 гетероциклілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 арилкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 35 карбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 гідроксикарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 амінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 40  $N,N$ -ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 гетероциклілкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 арилкарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 45  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники,  
 50 обрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_7$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл, галоген,  
 гідроксигрупу,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу;  
 $R^1$  обраний з групи, яка включає:  
 галоген-,  
 ціано-,  
 нітро-,  
 55  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкеніл-,  
 галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 гідрокси-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкокси-,  
 60 аміно-,

N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-,  
 N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-,  
 гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 аміно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

n дорівнює від 0 до 2;

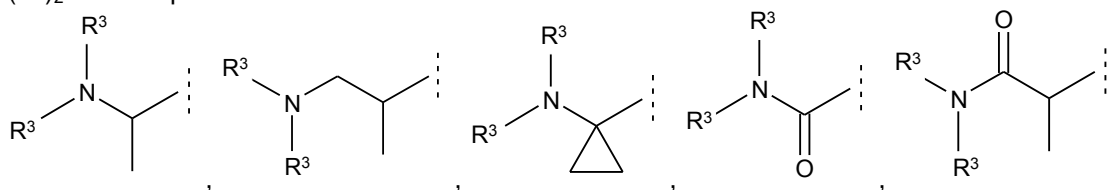
R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає:

(A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні за допомогою

(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-,

де Y відсутній (зв'язок), або

(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з:



та необов'язково містить 1-2 додаткових замісники, вибрані з групи, яка включає:

галоген-,

ціано-,

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,

галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,

гідроксі-,

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-,

гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

або

(B) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщений у пара-положенні за допомогою замісника, вибраного з групи, що включає:

ціано-,

галоген-,

нітро-,

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,

галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,

гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,

гідроксикарбоніл-,

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбоніл-,

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-,

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-,

(приєднаний через атом C)-гетероциклі-,

де (приєднаний через атом C)-гетероциклі є незаміщеним або містить 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу; та необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає:

галоген-,

ціано-,

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,

галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,

гідроксі-,

C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-,

гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;

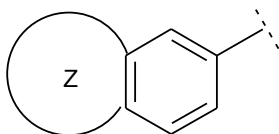
або

(C) феніл,

заміщений у орто-положенні за допомогою R<sup>3</sup>O- та заміщений у пара- або мета-положенні за допомогою замісника, вибраного з метилу та хлору;

або

(D) (приєднаний через атом C)-гетероцикл, вибраний з



де Z являє собою 4-6 членне гетероциклічне кільце, анельоване з фенілом у пара- та мета-положенні, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O або S, яке необов'язково містить 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає:

- 5 галоген-,  
 ціано-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 гідроксі-,  
 10 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкокси-,  
 гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-;  
 причому R<sup>3</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає:

- H-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 15 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-,  
 (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-,  
 (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-,  
 20 R<sup>5</sup>O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-,  
 R<sup>5</sup>O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 R<sup>5</sup>O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 R<sup>5</sup>O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-,  
 (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 25 R<sup>5</sup>O-карбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 арил-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 гетероцикліл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-,  
 гетероциклілкарбоніл-,  
 30 арилкарбоніл-,  
 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-,  
 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 гетероцикліл-,  
 арил-,

- 35 де арил, гетероцикліл та C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає:

- галоген-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,  
 40 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілкарбоніл-,  
 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкілкарбоніл-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкілсульфоніл-,  
 аміноссульфоніл-,  
 N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіноссульфоніл-,  
 45 N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламіноссульфоніл-,  
 амінокарбоніл-,  
 N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-,  
 N,N-ді-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіламінокарбоніл-,  
 оксо=,  
 50 або

два R<sup>3</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, де зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-3 замісники, вибрані з групи, яка включає:

- 55 галоген-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-,

- галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 оксо=,  
 гідроксі-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкоксі-,  
 5 аміно-,  
 $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-,  
 $N,N$ -ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-,  
 гідроксикарбоніл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-,  
 10 амінокарбоніл-,  
 $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  
 $N,N$ -ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніламіно-,  
 15  $C_1$ - $C_7$ -алкілкарбоніл- $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно-;  
 та
- $R^5$  незалежно вибраний з групи, яка включає:
- $H$ -,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 20  $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 амінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $N,N$ -ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкілсульфоніл-,  
 25 аміносульфоніл-,  
 $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіносульфоніл-,  
 $N,N$ -ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламіносульфоніл-,  
 амінокарбоніл-,  
 $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  
 30  $N,N$ -ді- $C_1$ - $C_7$ -алкіламінокарбоніл-,  
 $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкілкарбоніл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл- $N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 $C_1$ - $C_7$ -алкоксикарбоніл-,  
 35 або
- два  $R^5$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-9-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з  $N$ ,  $O$  або  $S$ , зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, яка включає:
- 40  $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  
 оксо=;  
 за умови, що, якщо  $Z$  означає  $CH_2$ ,  $n$  дорівнює 0 та  $R^2$  вибраний з групи, яка включає:  
 пара- $C_1$ - $C_3$ -алкілфеніл-,  
 пара-(галоген- $C_1$ - $C_3$ -алкіл)-феніл-,  
 45 пара- $C_1$ - $C_3$ -алкоксифеніл-,  
 пара-галогенфеніл-,  
 пара-нітрофеніл-,  
 пара-( $C_1$ - $C_3$ -алкоксикарбоніл)-феніл-,  
 пара-(гідроксикарбоніл)-феніл-,  
 50 де феніл необов'язково містить 1-2 додаткові замісники,  
 тоді  $R^6$  та  $R^7$  не обидва позначають етоксигрупу або метоксигрупу,  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
3. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або п. 2, у якій  $Z$  означає  $CH_2$ .
- 55 4. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, у якій  $X$  означає хлор.
5. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4, у якій кожен  $R'$  незалежно вибраний з групи, яка включає:  $H$ -,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гетероцикліл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, аміно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $N$ - $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $N,N$ -ді- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гетероциклілкарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гідроксі- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, амінокарбоніл- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $N$ - $C_1$ - $C_4$ -

алкіламінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, N,N-ді-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, d<sub>3</sub>-метоксигрупу, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкеніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніламіно-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гетероцикліл- та арил-, де зазначений С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл (включаючи С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкільний замісник в С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі-) необов'язково заміщений гідроксигрупою або метилом, та де арил (включаючи той, що міститься у арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі-) та гетероцикліл (включаючи той, що міститься у гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі- та гетероциклілкарбоніл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілі-) необов'язково містять 1 або 2 С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкільні замісники.

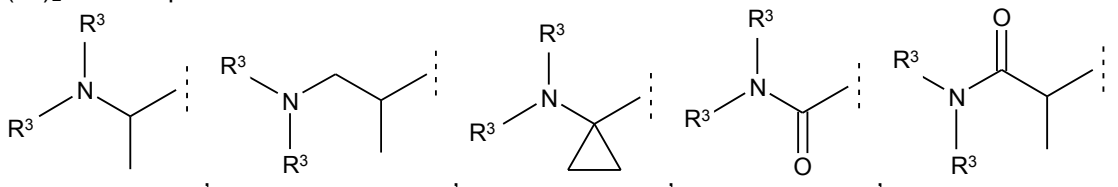
6. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, у якій R' вибраний з групи, яка включає:

H-,  
С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-,  
С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкеніл-,  
галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-,  
С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-,  
С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>-алкіл-,  
де арил, гетероцикліл та С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-2 замісники, вибрані з групи, що включає: С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл, галоген, гідроксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу або ціаногрупу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1, 2, 3, або 6, у якій R<sup>6</sup> вибраний з:

R'O-,  
та  
R<sup>7</sup> вибраний з:  
R'O-,  
або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, у якій R<sup>2</sup> вибраний з групи, що включає: (A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пара-положенні до ізохінолінону або хіназолінону групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, у якій Y відсутній (зв'язок), або (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y- вибраний з



та де зазначені феніл, 2-піридил або 3-піридил необов'язково містять 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, ціано-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-, гідрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука формули (I) за п. 8, у якій R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: (A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пара-положенні до ізохінолінону або хіназолінону групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, у якій Y відсутній (зв'язок), та у якій феніл, 2-піридил або 3-піридил не містять додаткових замісників, або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-9, у якій кожен R<sup>3</sup> незалежно вибраний з групи, яка включає: С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гетероцикліл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-CO-С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, арил-, гетероцикліл-, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл-, де арил, гетероцикліл та С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-4 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілкарбоніл-, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкілкарбоніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкілсульфоніл-, аміноссульфоніл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіноссульфоніл-, N,N-ді-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламіноссульфоніл-, амінокарбоніл-, N-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл-, N,N-ді-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіламінокарбоніл- та оксо=, або її фармацевтично прийнятна сіль.

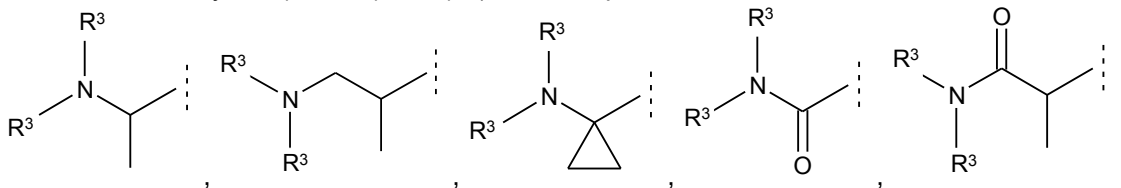
11. Сполука формули (I) за п. 1, у якій R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка включає: (A) феніл, 2-піридил або 3-піридил, заміщені у пара-положенні групою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, у якій Y відсутній, та у якій один R<sup>3</sup> означає С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, а інший R<sup>3</sup> означає (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-циклогексил-С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>-алкіл-, та у якій два

$R^5$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 6-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить 1 додатковий гетероатом N та/або яке необов'язково містить атом O та/або атом S, та зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1 або 2 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає:  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, оксо=,  $C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл,  $C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл та гідроксі- $C_1$ - $C_4$ -алкіл, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-10, у якій, якщо містяться два замісники  $R^3$  та вони не об'єднуються з утворенням кільця, тоді щонайменше один замісник  $R^3$  означає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 6 або 7, у якій  $R^2$  вибраний з:

фенілу, 2-піридилу або 3-піридилу, заміщеного у пара-положенні за допомогою  $(R^3)_2N-Y$ , де Y відсутній (зв'язок) або  $(R^3)_2N-Y$  вибраний з:



та необов'язково містять 1-2 додаткові замісники, вибрані з групи, яка включає:

галоген-,

ціано-,

$C_1$ - $C_7$ -алкіл-,

галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,

гідрокси-,

$C_1$ - $C_7$ -алкокси-,

гідроксі- $C_1$ - $C_7$ -алкіл, причому

$R^3$  незалежно вибраний з групи, яка включає: H-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_1$ - $C_7$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_2$ -алкіл-,  $(R^5)_2N$ - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-карбоніл-, арил- $C_1$ - $C_2$ -алкіл-, гетероцикліл- $C_1$ - $C_2$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-карбоніл-, гетероцикліл-карбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл- $C_1$ - $C_2$ -алкіл-, гетероцикліл-,

де арил, гетероцикліл та  $C_3$ - $C_{12}$ -циклоалкіл є незаміщеними або містять 1-2 замісники, вибрані з групи, яка включає: галоген-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-карбоніл-,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл-карбоніл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-сульфоніл-, N,N-ді- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-аміно-карбоніл-, оксо=, або

два  $R^3$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1-2 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, де зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-2 замісники, вибрані з групи, яка включає:

$C_1$ - $C_4$ -алкіл-,

оксо=,

гідрокси-,

аміно-,

N,N-ді- $C_1$ - $C_4$ -алкіламіно-,

гідроксикарбоніл-,

$C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніл-,

амінокарбоніл-,

N- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-,

$C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніл-,

$C_1$ - $C_4$ -алкілкарбоніламіно-;

та

$R^5$  незалежно вибраний з групи, яка включає:

H-,

$C_1$ - $C_4$ -алкіл-,

$C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніл- $C_1$ - $C_2$ -алкіл-,

амінокарбоніл- $C_1$ - $C_2$ -алкіл-,

$C_1$ - $C_4$ -алкілсульфоніл-,

N,N-ді- $C_1$ - $C_4$ -алкіламінокарбоніл-,

$C_1$ - $C_4$ -алкоксикарбоніламіно- $C_1$ - $C_2$ -алкіл-,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксикарбоніл-,  
або

два R<sup>5</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1-4 додаткові гетероатоми, вибрані з N, O або S, зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або містить 1-2 замісники, вибрані з групи, яка включає:

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-,  
оксо=,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

- 10 14. Сполука формули (I) за п. 1, вибрана зі сполук групи, що включає:  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
1-(3,4-дифторфеніл)-6,7-діетокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;- 15 4-[1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензонітрил;  
1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-(5-метилпіридин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
2-бензофуран-5-іл-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-(6-метилпіридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламіно-2-метоксифеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;- 20 1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-(4-морфолін-4-ілфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-(2-метокси-4-морфолін-4-ілфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(3,4-диметилфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(2,4-диметилфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;- 25 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(2-метокси-5-метилфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метокси-2-метилфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;- 30 7-((R)-втор-бутокси)-2-(2-хлор-4-метилфеніл)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(2,4-диметоксифеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(3,4-дихлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;- 35 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-п-толіл-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(3,4-диметоксифеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;- 40 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-піролідін-1-ілфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
1-(4-бромфеніл)-7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;- 45 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлор-2-метилфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлор-3-метилфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;- 50 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлор-3-нітрофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
1-(3-аміно-4-хлорфеніл)-7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;- 55 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламіно-2-метоксифеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламіно-2-метилфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(2-метокси-4-морфолін-4-ілфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;- 60 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(2-метокси-4-морфолін-4-ілфеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;

- {2-[7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорфеніл]-сечовину;  
1-{2-[7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорфеніл]-3-метилсечовину;  
5 N-{2-[7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорфеніл}ацетамід;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлор-2-диметиламінофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
2-[7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорбензамід;  
10 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлор-2-гідроксиметилфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(2-амінометил-4-хлорфеніл)-7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
15 N-{2-[7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорбензил}-ацетамід;  
N-{5-хлор-2-[6,7-діетокси-2-(4-метоксифеніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-феніл}-ацетамід;  
1-{2-[7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорфеніл]-3-етилсечовину;  
20 N-{2-[7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлорфеніл}-пропіонамід;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-[4-хлор-2-(етилметиламіно)-феніл]-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
25 2-[7-((R)-втор-бутокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл]-5-хлор-N-метилбензамід;  
7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлор-2-метиламінометилфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-[4-метил-2-(3-морфолін-4-ілпропокси)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
30 {2-[1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-5-метилфеноксі}-оцтову кислоту;  
1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-[4-метил-2-(2Н-тетразол-5-ілметокси)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
35 1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-[4-метил-2-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-2-[2-(3-диметиламінопропокси)-4-метилфеніл]-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-[4-метил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етокси]-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
40 1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-2-[4-метил-2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропокси]-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
{4-хлор-2-[1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феноксі}-оцтової кислоти метиловий естер;  
45 {4-хлор-2-[1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феноксі}-оцтову кислоту;  
2-[5-хлор-2-(2-диметиламіноетокси)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
2-[5-хлор-2-(3-морфолін-4-ілпропокси)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
50 2-[5-хлор-2-(2-морфолін-4-ілетокси)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
2-[5-хлор-2-(3-диметиламінопропокси)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
55 2-[5-хлор-2-(3-гідроксипропокси)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
2-[5-хлор-2-(2-гідроксіетокси)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6,7-діетокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
6-((R)-втор-бутокси)-4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-7-метокси-3,4-дигідро-1Н-хіназолін-2-он;  
60 4-(4-хлорфеніл)-6,7-диметокси-3-(4-метоксифеніл)-3,4-дигідро-1Н-хіназолін-2-он;



- 6-((R)-втор-бутокси)-4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-7-метокси-1-метил-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он;  
 4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он;  
 5 6-((R)-втор-бутокси)-4-(4-хлорфеніл)-7-метокси-3-(4-метоксифеніл)-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он;  
 4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-6,7-диметокси-1-метил-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он;  
 4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-1-етил-6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он;  
 4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-1-ізопропіл-6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он;  
 10 6-((R)-втор-бутокси)-4-(4-хлорфеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-1-етил-7-метокси-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-6-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 6-(2-аміноетокси)-1-(4-хлорфеніл)-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 15 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-етокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-6-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетокси]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-7-пропокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 20 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-6-(2-диметиламіноетокси)-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 25 1-(4-хлорфеніл)-6-(2-гідроксіетокси)-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-(3-диметиламінопропокси)-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-ізобутокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 30 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-ізопропокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-6-пропокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 35 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-(3-гідроксипропокси)-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 2-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-ілокси]-N,N-диметилацетамід;  
 2-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-ілокси]-N-метилацетамід;  
 40 1-(4-хлорфеніл)-7-ізобутокси-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-втор-бутокси-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-циклопропілметокси-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 45 1-(4-хлорфеніл)-7-циклопентилокси-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((S)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 50 1-(4-хлорфеніл)-7-(3-гідроксипропокси)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-(3-диметиламінопропокси)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 55 1-(4-хлорфеніл)-7-(1-етилпропокси)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-(3-амінопропокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;

- 1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-7-(1-метилбутокс)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-(1,2-диметилпропокс)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 5 7-(3-аміно-1-метилпропокс)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-циклогексилокс-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 7-бензилокс-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 10 1-(4-хлорфеніл)-7-циклогексилметокс-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутилметокс-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 15 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-етокс-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-ізобутокс-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-пропокс-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-циклопентилметокс-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 20 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-(1-етилпропокс)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-циклопентилокс-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-циклопропілметокс-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 25 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(1-метилбутокс)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-((R)-2-метокси-1-метилетокс)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 30 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-(1,3-диметилбут-3-енілокс)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(1-метилбут-3-енілокс)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6,7-диметокс-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 35 1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокс-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 7-((S)-втор-бутокс)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(піридин-4-ілметокс)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 40 1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропіламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 N-{1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-3-окс-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-пропіонамід;  
 45 1-(4-хлорфеніл)-7-(ізопропілпропіламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-[(2-диметиламіноетил)-ізопропіламіно]-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 N-[2-({1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-3-окс-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-ізопропіламіно)-етил]-ацетамід;  
 50 1-(4-хлорфеніл)-7-ізобутиламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-(циклопентилметиламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 55 1-(4-хлорфеніл)-7-(1-етилпропіламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-циклогексиламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 7-втор-бутиламіно-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 60

- 1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутиламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-циклопентиламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 5 1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-7-пропіламіно-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-етиламіно-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 7-бензиламіно-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 10 1-(4-хлорфеніл)-7-(циклопропілметиламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-(циклогексилметиламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 15 N-{1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-ацетамід;  
 N-{1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-ізобутирамід;  
 N-{1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-N-ізопропілацетамід;  
 20 N-{1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл}-N-ізопропілпропіонамід;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-(ізопропілметиламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 25 1-(4-хлорфеніл)-7-(етилізопропіламіно)-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-2-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-2-(4-піразол-1-ілфеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 30 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-2-[4-(1Н-піразол-4-іл)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 N-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-ацетамід;  
 35 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-2-[4-(2-оксоазетидін-1-іл)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-феніл]-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N-етил-N-метилбензамід;  
 40 (2S,4R)-1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-бензоїл}-4-гідроксипіролідін-2-карбонової кислоти метиламід;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-2-[4-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 45 4-[7-(R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N-метилбензамід;  
 4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N,N-діетилбензамід;  
 4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N,N-диметилбензамід;  
 50 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-2-[4-(піролідін-1-карбоніл)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-бензамід;  
 4-[7-(R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N-метил-N-піридин-4-ілбензамід;  
 55 4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N-піридин-4-ілбензамід;  
 4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N-піридин-3-ілбензамід;

- (S)-1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензоіл}-піролідін-2-карбонової кислоти метиламід;  
 (R)-1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензоіл}-піролідін-2-карбонової кислоти метиламід;  
 5 (2R,4S)-1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-бензоіл}-4-гідроксипіролідін-2-карбонової кислоти метиламід;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-гідроксиметилфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 10 N-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-N-метилацетамід;  
 N-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-N-циклопентилметилацетамід;  
 15 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилпіперидин-3-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метил-(1-метилпіперидин-3-ілметил)-аміно)-феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилпіперидин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 20 2-{4-[(1-ацетилпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-феніл}-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(1-метансульфонілпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 25 4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти диметиламід;  
 2-{4-[(транс-4-аміноциклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-етиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 30 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-{4-(етилметиламіно)-транс-циклогексилметил}-метиламіно)-феніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-діетиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 35 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопентилметилметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(ізопропілметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопентилметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 40 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклогексилметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-2-[4-(втор-бутилметиламіно)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 45 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопропілметилметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклогексилметилметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(ізобутилметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 50 2-[4-(бензилметиламіно)-феніл]-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(етилметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 55 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-етиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-дипропіламіно)-феніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклобутилметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 60 2H-ізохінолін-3-он;

- [illegible]

- N-{4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-3-метилбутирамід;  
 N-{4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-ізобутирамід;  
 5 N-{4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-пропіонамід;  
 N-{4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-бутирамід;  
 10 N-{4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-метансульфонамід;  
 3-{4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-1,1-диметилсечовину;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(1-циклобутанкарбонілпіперидин-4-ілметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 15 N-{4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-N-етилацетамід;  
 N-{4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-N-етилметансульфонамід;  
 1-{4-[(4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-1-етил-3,3-диметилсечовину;  
 20 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-дипропіламіноциклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-(ізобутилметиламіно)-циклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 25 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-(ізопропілметиламіно)-циклогексилметил)-метиламіно]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(1-піролідин-1-ілетил)-феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(1-морфолін-4-ілетил)-феніл]-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 30 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(1-гідроксіетил)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-етилацетамід;  
 35 1-ацетилпіперидин-4-карбонової кислоти (1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід;  
 піперидин-4-карбонової кислоти (1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-етиламід;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[1-(піперидин-4-іламіно)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 40 N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-піперидин-4-ілацетамід;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-{4-[1-(метилпіперидин-4-іламіно)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 45 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-{1-[(цис-4-диметиламіноциклогексил)-метиламіно]-етил}-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 N-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-(цис-4-диметиламіноциклогексил)-ацетамід;  
 2-{4-[1-(транс-4-аміноциклогексиламіно)-етил]-феніл}-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 50 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-{1-[4-(ізопропілметиламіно)-піперидин-1-іл]-етил}-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 55 N-[1-(1-{4-[7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-3-оксо-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-піперидин-4-іл]-ацетамід;  
 2-{4-[1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(1-диметиламіноетил)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он;  
 60

- [illegible]

- [illegible]



- (R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
4-[(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N-етил-N-метилбензамід;
- 5 4-[(R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-N-етил-N-метилбензамід;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(R)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 10 (S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопропілметилметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(циклопропілметилметиламіно)-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 15 (S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-2-[4-(2-оксоазетидин-1-іл)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-2-[4-(2-оксоазетидин-1-іл)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 20 (R)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 25 (R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-[4-(метилпіридин-4-ілметиламіно)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
N-((S)-1-{4-[(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-етилацетамід;  
N-((R)-1-{4-[(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-етилацетамід;
- 30 N-((S)-1-{4-[(R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-етилацетамід;  
N-((R)-1-{4-[(R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-N-етилацетамід;
- 35 N-{4-[(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-пропіонамід;  
N-{4-[(R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-пропіонамід;
- 40 (S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[(S)-1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[(R)-1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[(S)-1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 45 (R)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[(R)-1-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-етил]-феніл]-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[(транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-феніл]-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-[4-[(транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-етиламіно]-феніл]-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 50 N-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-метансульфонамід;  
оксазол-4-карбонової кислоти {4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-амід;
- 55 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-метиламіно)-оцтової кислоти метиловий естер;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-[4-{метил-(транс-4-морфолін-4-ілциклогексилметил)-аміно}-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 60

- 1-{4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-піперазин-2,5-діон;  
2-(карбамоїлметил-{4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-аміно)-ацетамід;
- 5 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-(4-{метил-[4-(3-оксо-[1,4]діазепан-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-(4-{метил-[4-(4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{5-[(транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-піридин-2-іл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 10 (S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-3-метилфеніл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{6-[(транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-піридин-3-іл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 15 (S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-3-фторфеніл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(транс-4-диметиламіноциклогексилметил)-метиламіно]-2-метоксифеніл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
етансульфонової кислоти {4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-амід;
- 20 N-{4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-пропіонамід;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-{4-[метил-(транс-4-піролідин-1-іл)циклогексилметил]-аміно}-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 25 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-{4-[метил-(транс-4-піперидин-1-іл)циклогексилметил]-аміно}-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(S)-1-(1,1-діоксо-1лямбда\*6\*-тіоморфолін-4-іл)-етил]-феніл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-2-{4-[(S)-1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 30 (R)-1-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-піролідин-2-карбонової кислоти метиламід;  
(S)-1-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-етил)-піролідин-2-карбонової кислоти метиловий естер;
- 35 (S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(R)-1-(1,1-діоксо-1лямбда\*6\*-тіоморфолін-4-іл)-етил]-феніл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[1-(1,1-діоксо-1лямбда\*6\*-тіоморфолін-4-іл)-циклопропіл]-феніл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-2-{4-[1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-циклопропіл]-феніл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 40 транс-4-диметиламіноциклогексанкарбонової кислоти {4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-метиламід;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-1-метилетил]-феніл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 45 (S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)-1-метил-2-оксоетил]-феніл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-імідазол-1-ілметилфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 50 1-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
N-{4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл}-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід;  
1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-(4-метиламінофеніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;
- 55 (S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-{4-(1,1-діоксо-1лямбда\*6\*-тіоморфолін-4-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-феніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
{4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-метоксифеніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексил}-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер;
- 60 {4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-1,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-метоксифеніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти метиловий естер;

- [illegible]

- (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-2-(6-{[4-(3-ізопропіл-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-піридин-3-іл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 (S)-1-(4-хлорфеніл)-3-(6-{[4-(3-етил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-піридин-3-іл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 5 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(2-оксопіперазин-1-іл)-цис-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 10 (S)-2-{5-[(транс-4-аміноциклогексилметил)-аміно]-піридин-2-іл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 {4-[[{5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл}-метиламіно]-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти метиловий естер;  
 15 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-метокси-2-(5-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 2-{4-[[{6-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-етилацетамід;  
 20 2-{4-[[{6-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піридин-3-іл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-ізопропілацетамід;  
 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(2-оксоазетидин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридазин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 25 2-{4-[[{5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-метилацетамід;  
 (S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(5-{[4-(3-етил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-піридин-2-іл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 (S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(6-{(3-гідроксициклобутилметил)-метиламіно}-піридин-3-іл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 30 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-2-(5-{[4-(3-ізопропіл-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-метиламіно}-піридин-2-іл)-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 35 {4-[[{5-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піримідин-5-іл}-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти метиловий естер;  
 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(2,2,2-трифторетокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піримідин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 40 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридазин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 45 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)-метокси]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-[(R)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)-метокси]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-((R)-2-метоксипропокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 50 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метокси-7-(2-метокси-1-метилетокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
 4-{[4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно}-метил]-транс-циклогексанкарбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)-амід;  
 55 (4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексанкарбонової кислоти ((1R,2S)-2-гідроксициклопентил)-амід;  
 (4-[[{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл]-метиламіно)-метил]-транс-циклогексанкарбонової кислоти ((1R)-2-гідроксипропіл)-амід;

- (4-[(4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-феніл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексанкарбонової кислоти ((S)-2-гідроксипропіл)-амід;  
1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-(4-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
5 (S)-2-[4-(3-аміно-1Н-піразол-4-іл)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-2-[4-(3-аміно-5-метил-1Н-піразол-4-іл)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
10 1-(4-хлорфеніл)-2-[4-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-феніл]-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-(1-гідроксициклопропілметоксі)-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-7-(3-метоксипропокси)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
15 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-{4-[1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-7-(оксетан-2-ілметоксі)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-7-(2,2-дифторетокси)-2-(4-диметиламінофеніл)-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
20 {4-[(5-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-оцтової кислоти метиловий естер;  
2-{4-[(5-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-піразин-2-іл)-метиламіно)-метил]-транс-циклогексиламіно}-N-метилацетамід;  
25 1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(3-фтор-4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
30 (S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(2-фтор-4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-{4-[(S)-1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
35 (S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-{(S)-1-[4-(2-гідроксіетил)-2-оксопіперазин-1-іл]-етил}-феніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-{4-[(R)-1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(4-{(R)-1-[4-(2-гідроксіетил)-2-оксопіперазин-1-іл]-етил}-феніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
40 1-(4-хлор-2-фторфеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-{4-[(3-гідрокси-3-гідроксиметилциклобутилметил)-метиламіно]-феніл}-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
45 2-[4-(3-аміно-5-ізобутил-1Н-піразол-4-іл)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-2-[6-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)-піридин-3-іл]-7-ізопропокси-6-метоксі-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-(2-метоксі-4-метил-2-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
50 1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-[4-метил-2-(2Н-тетразол-5-ілметоксі)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-[4-метил-2-(тіазол-5-ілметоксі)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
55 4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-(2Н-тетразол-5-ілметоксі)-бензойної кислоти метиловий естер;  
4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-метоксибензойної кислоти метиловий естер;  
4-[1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-3-(тіазол-5-ілметоксі)-бензойної кислоти метиловий естер;  
60

- N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-  
феніл}-етил)-ацетамід;  
N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-  
феніл}-етил)-2-метоксіяцетамід;  
5 N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-3-оксо-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]-  
феніл}-етил)-2-диметиламіноацетамід;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)]-транс-  
циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(2-оксоімідазолідін-1-іл)]-транс-  
10 циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)]-транс-  
циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-2-((R)-втор-бутоксид)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідін-1-  
іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
15 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(2-оксопіперидин-1-іл)]-транс-  
циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(S)-1-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-етил]-  
феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-{6-[(S)-1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-піридин-3-іл}-  
20 1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-{4-[(S)-1-(2-оксотетрагідропіримідін-1-іл)-етил]-  
феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-7-((R)-втор-бутоксид)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідін-1-  
іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
25 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідін-1-іл)]-  
транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідін-1-іл)]-транс-  
циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-7-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метоксид]-1,4-дигідро-2Н-  
ізохінолін-3-он;  
30 1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-  
ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідін-1-іл)]-транс-  
циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-7-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метоксид]-1,4-дигідро-2Н-  
ізохінолін-3-он;  
35 1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-[4-(2-оксоімідазолідін-1-іл)-феніл]-1,4-дигідро-2Н-  
ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідін-1-іл)]-  
транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-7-((R)-втор-бутоксид)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-  
іл)]-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
40 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)]-  
транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-циклобутокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)]-  
транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
45 (S)-1-(4-хлорфеніл)-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)]-транс-  
циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-7-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метоксид]-1,4-дигідро-2Н-  
ізохінолін-3-он;  
2-[4-(3-аміно-5-етил-1Н-піразол-4-іл)-феніл]-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-  
дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
50 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-{4-[(S)-1-(3-оксоморфолін-4-іл)-етил]-феніл}-1,4-  
дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-(2-фтор-6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)]-транс-  
циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-7-ізопропокси-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-2-{4-[(S)-1-(4-метансульфоніл-2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-  
55 феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-2-{4-[(S)-1-(4-ацетил-2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-  
метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;  
(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метоксі-2-{6-[(R)-1-(2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-піридин-3-  
іл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;

(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-((S)-1-[2-оксо-4-(тетрагідропіран-4-іл)-піперазин-1-іл]-етил)-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;

(S)-1-(4-хлор-феніл)-7-ізопропокси-2-{4-[(S)-1-(4-ізопропіл-2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-6-метокси-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;

5 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-{4-[(S)-1-(4-метил-2-оксопіперазин-1-іл)-етил]-феніл}-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;

1-(4-хлорфеніл)-6-гідроксі-7-ізопропокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;

10 (S)-7-((R)-втор-бутокси)-1-(4-хлорфеніл)-6-гідроксі-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;

1-(4-хлорфеніл)-6-гідроксі-7-ізопропокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;

1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-d<sub>3</sub>-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он;

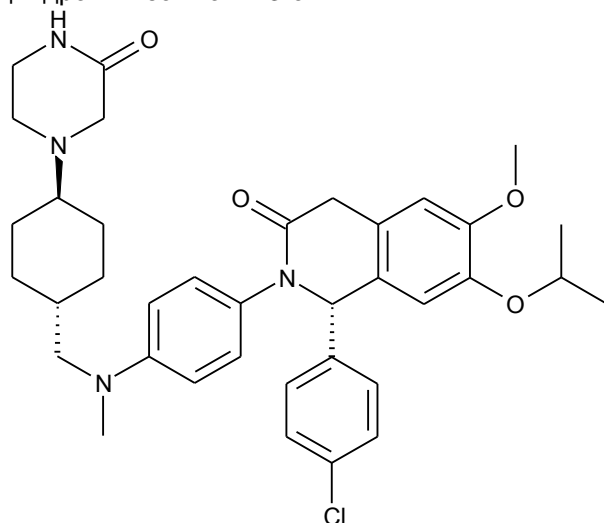
15 1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-d<sub>3</sub>-метокси-2-(6-{d<sub>3</sub>-метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он

та

(S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{d<sub>3</sub>-метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он,

20 або її фармацевтично прийнятна сіль.

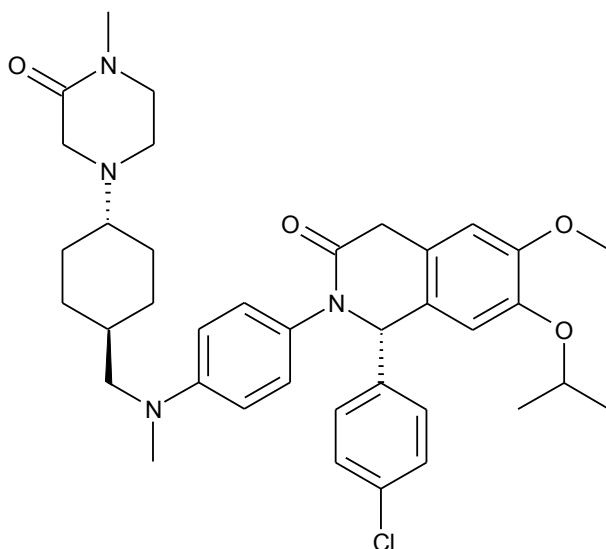
15. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он



;

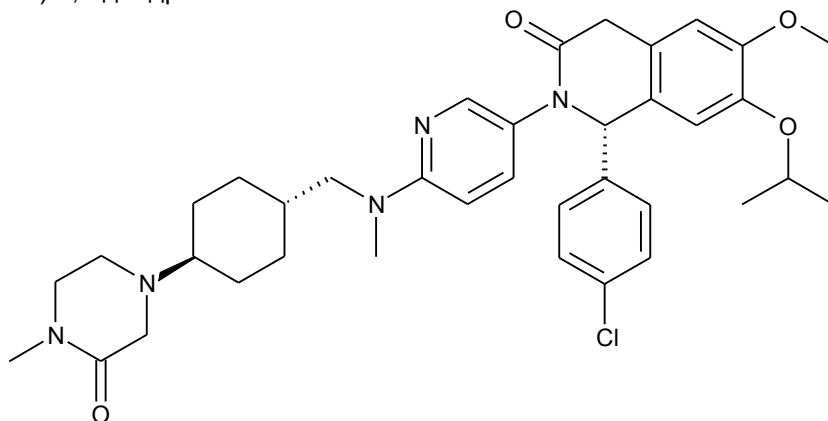
25 або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2Н-ізохінолін-3-он



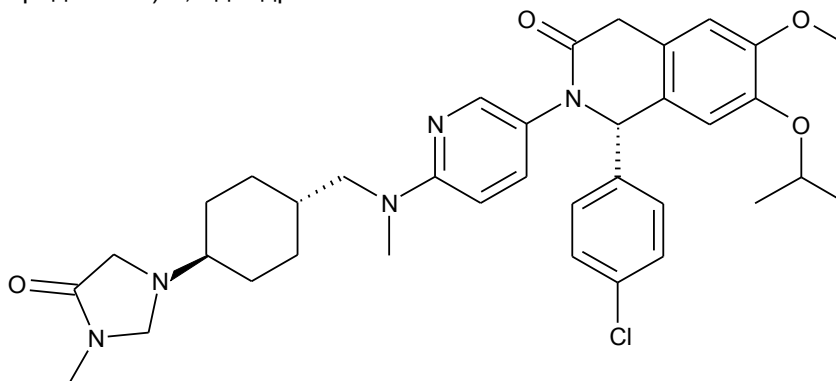
або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он



або її фармацевтично прийнятна сіль.

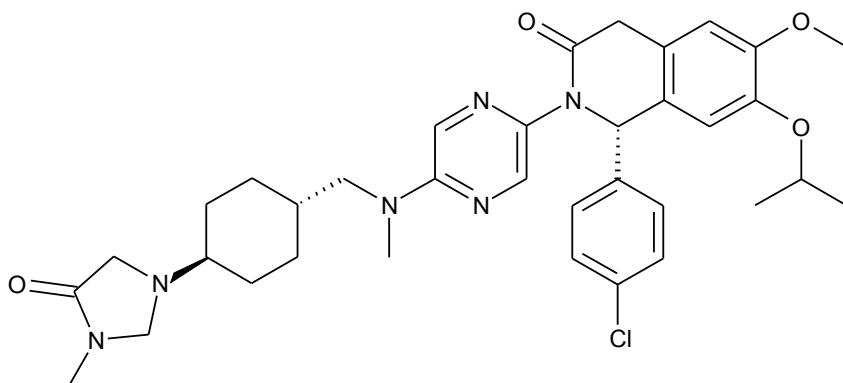
18. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(6-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піридин-3-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он



або її фармацевтично прийнятна сіль.

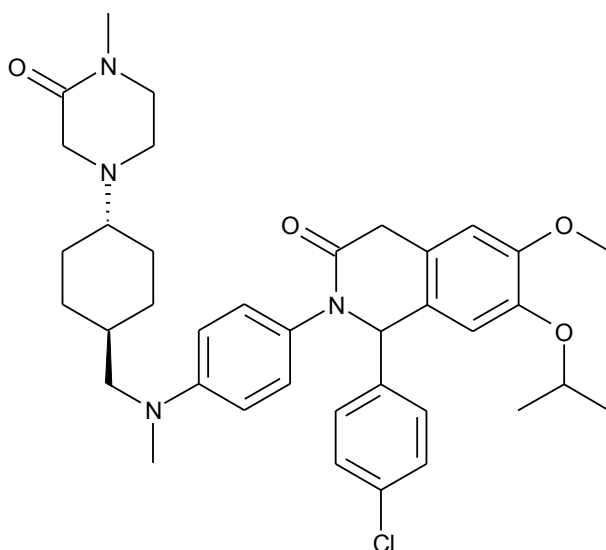
19. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(5-{метил-[4-(3-метил-4-оксоімідазолідин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-піразин-2-іл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он





або її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-он



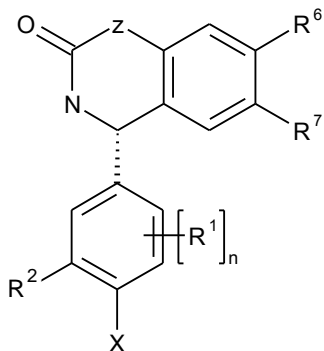
або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Сполука формули (I) за п. 1, у якій R<sup>1</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл.

22. Сполука формули (I) за п. 1, у якій R<sup>2</sup> вибраний з фенілу або 3-піридилу, заміщеного у пара-положенні за допомогою (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>N-Y-, де Y відсутній (зв'язок), та де один R<sup>3</sup> являє собою метил, а інший R<sup>3</sup> являє собою (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>N-циклогексилметил-, та де два R<sup>5</sup>, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1 додатковий N-гетероатом, зазначене гетероциклічне кільце заміщене на атомі вуглецю оксозамісником та необов'язково N-заміщене метилом.

23. Сполука формули (I) за п. 1, у якій, якщо R<sup>3</sup> включає циклогексилалкільну групу, яка додатково монозаміщена на кільцевому атомі циклогексилу, зазначений замісник циклогексилу знаходиться у 1 та 4 положеннях, і стереохімія такого заміщення являє собою транс.

24. Сполука формули (I) за п. 1, у якій стереохімія сполуки формули (I) є такою, як показана нижче:



25. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-24 для застосування як фармацевтичного засобу.

26. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-24 для застосування у лікуванні порушення або захворювання, опосередкованого активністю MDM2 та/або MDM4.

5 27. Сполука за п. 26, де порушення або захворювання являє собою проліферативне порушення або захворювання.

28. Сполука за п. 27, де проліферативне порушення або захворювання являє собою ракове або пухлинне захворювання.

10 29. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-24 для приготування лікарського засобу для лікування у суб'єкта порушення або захворювання, опосередкованого активністю MDM2 та/або MDM4.

30. Застосування за 29, де порушення або захворювання являє собою проліферативне порушення або захворювання.

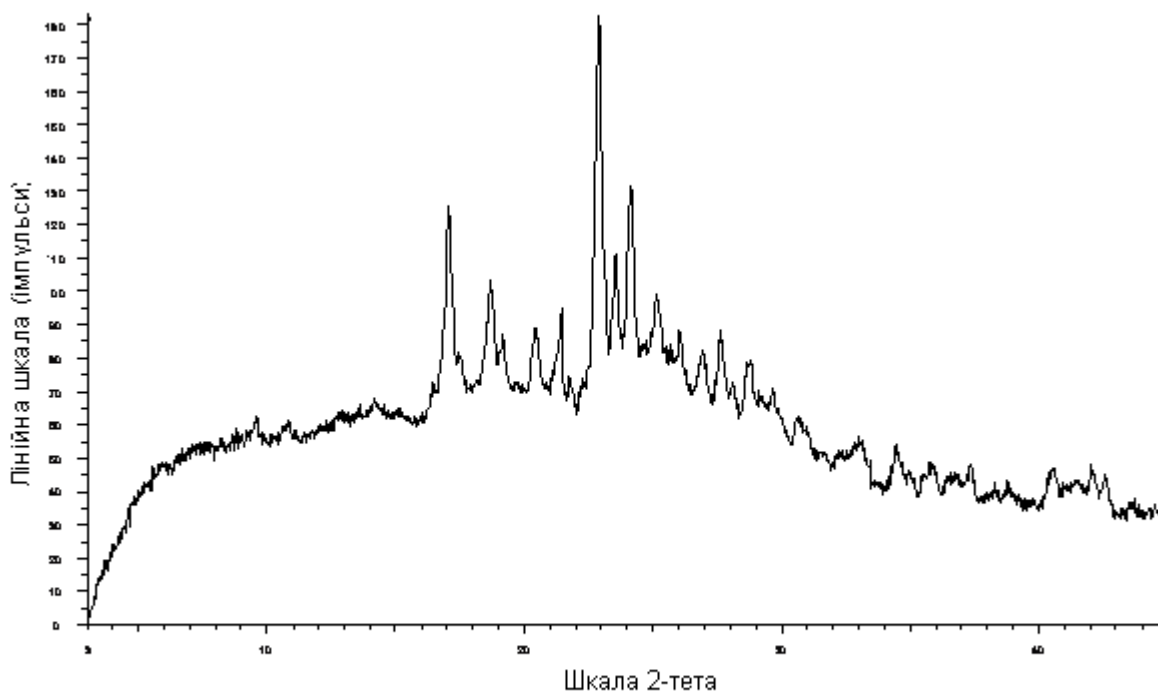
15 31. Застосування за п. 30, де проліферативне порушення або захворювання являє собою ракове або пухлинне захворювання.

32. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-24 у терапевтично ефективній кількості та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

33. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-24 у комбінації з одним або більшою кількістю терапевтично активних засобів.

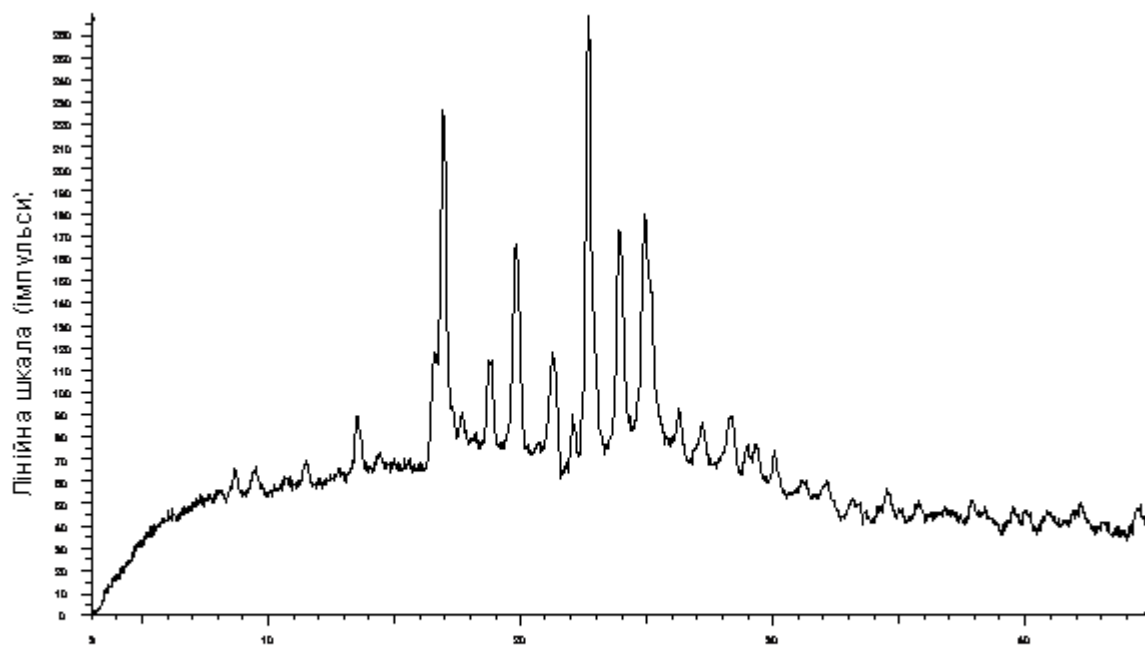
20 34. Сполука формули (I) за п. 33, де один або більше терапевтично активних засобів являють собою антипроліферативні засоби.

25 35. Кристалічна форма I сульфату (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-транс-циклогексилметил]-аміно}-феніл)-1,4-дигідро-2H-ізохінолін-3-ону, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням випромінювання CuK $\alpha$ , яка включає наступні піки, розташовані при зазначених кутах 2-тета у градусах: 18,8°, 21,3° та 22,7°, похибка +/- 0,2°.



Дані ПРРГ для кристалічної форми I сульфату сполуки прикладу 106 (методика записі)

Фіг. 1



Шкала 2-тета  
Дані ПРРГ для кристалічної форми I сульфату сполуки прикладу 106 (методика анти-розчиннику)

Фіг. 2

---

Комп'ютерна верстка О. Рябо

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601